

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA**

**ÍNDICE TOBILLO-BRAZO COMO MEDIDA  
DIAGNÓSTICA DE ATHEROSCLEROSIS  
SUBCLÍNICA: FACTORES ASOCIADOS Y  
RELACIÓN CON LA MORBIMORTALIDAD**

**María Pilar Torres Moreno**

**TESIS DOCTORAL**

**MADRID 2015**



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA**

# **ÍNDICE TOBILLO-BRAZO COMO MEDIDA DIAGNÓSTICA DE ATHEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA: FACTORES ASOCIADOS Y RELACIÓN CON LA MORBIMORTALIDAD**

**María Pilar Torres Moreno**

**TESIS DOCTORAL**

**Directores:**

**Dr. Julio Antonio Carbayo Herencia**

**Prof. José Antonio Rodríguez Montes**

**MADRID 2015**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA**

D. Julio Antonio Carbayo Herencia, Doctor en Medicina, Responsable de la Unidad de Lípidos de idcsalud Hospital de Albacete y Profesor Honorario de la Universidad Católica de San Antonio de Murcia (UCAM) y del Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan, Alicante.

**CERTIFICA:**

Que la Tesis Doctoral “**Índice tobillo brazo como medida diagnóstica de aterosclerosis subclínica: factores asociados y relación con la morbimortalidad**”, realizada por Dña. María Pilar Torres Moreno, bajo su supervisión y dirección, reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el tribunal que en su día se designe.

Madrid, a 15 de Septiembre de 2015

Fdo. Dr. Julio Antonio Carbayo Herencia

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA**

D. José Antonio Rodríguez Montes, Catedrático de Cirugía de la  
Universidad Autónoma de Madrid.

**CERTIFICA:**

Que la Tesis Doctoral “**Índice tobillo brazo como medida diagnóstica de aterosclerosis subclínica: factores asociados y relación con la morbimortalidad**”, realizada por Dña. María Pilar Torres Moreno, bajo su supervisión y dirección, reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el tribunal que en su día se designe.

Madrid 15 de Septiembre de 2015

Fdo. Prof. José Antonio Rodríguez Montes

## **Agradecimientos**

Me gustaría agradecer a todas la personas que han hecho posible la realización de esta tesis, y que me han apoyado durante este periodo de mi vida, durante el cual he trabajado, aprendido y crecido, tanto profesional como personalmente.

A los componentes del Grupo de Enfermedades Cardiovasculares de Albacete (GEVA), sin los cuales no hubiera sido posible la realización de este trabajo. Ha sido un honor haber tenido la oportunidad de conocerlos y haber aprendido junto a vosotros en el área de investigación médica, lo cual me ha ayudado a ser una mejor profesional. Pero sobre todo, gracias por considerarme parte de este grupo y contar con vuestra amistad.

Al Prof. José Antonio Rodríguez Montes por aceptar la dirección de esta tesis y estimar que pueda ser defendida en el Departamento de Cirugía que dirige. Por su confianza y apoyo desinteresado.

Al Dr. Julio A. Carbayo, por aceptar la dirección de esta Tesis, por el tiempo dedicado, por su paciencia, sus enseñanzas y su apoyo incondicional en todo momento.

Al Dr. Javier Massó, por haber estado a mi lado y apoyado en todo momento desde los inicios de esta Tesis, cuando estaba rotando en “el paraíso de la medicina rural” junto a él como tutor. Por ser como un padre para mí.

Al Dr. Miguel Artigao, por su inestimable ayuda, apoyo constante y por su amistad.

A la Dra. Marta Simarro, por estar ahí y resolverme tantas dudas. Ha sido un modelo a seguir en todo momento.

A la Dra. Isabel Ponce, por su gran ayuda y estar siempre presente cuando la he necesitado.

Al Dr. Pedro Tárraga por su apoyo previo y su ayuda durante la realización de esta tesis.

A Encarna Moreno por su cariño y por hacerme poner los pies sobre la tierra.

A mi hermana Leonor Torres, por su ayuda en el difícil mundo de la informática.

A mi familia porque soy consciente del gran esfuerzo que han hecho para que yo haya llegado donde estoy. Sin ellos no hubiera sido posible.

A mis compañeros de trabajo, por su apoyo y cariño.

A Elena Pérez por su apoyo y enseñanzas a la hora de alcanzar tanto este objetivo profesional como otros personales.

A Miguel Ángel de la Cruz porque a pesar de llegar el último, me ha apoyado y ayudado en todo momento en la finalización de este proyecto tan importante para mí.

A mis amigas y amigos por escucharme, comprenderme y apoyarme.

A todas las personas que han participado como voluntarios en esta cohorte y han confiado en que se recogían y analizaban los datos pensando en que los resultados incidirían en una mejor salud tanto para ellos como para el resto de la población. Gracias a todos ellos.

## **DEDICATORIA**

A mi familia por todo el esfuerzo, cariño, apoyo y paciencia que han tenido conmigo.

A mis maestros médicos, porque he tenido la suerte de contar con los mejores.

A mis amigas y amigos por acompañarme en este camino.

<b>Índice</b>	<b>Página</b>
1	Introducción..... 1
1.1	Enfermedad cardiovascular ..... 1
1.2	Factores de riesgo cardiovascular ..... 2
1.2.1	Concepto ..... 2
1.2.2	Tipos..... 2
1.2.3	Aterosclerosis subclínica ..... 7
1.3	Enfermedad arterial periférica..... 8
1.3.1	Concepto ..... 8
1.3.2	Diagnostico. Técnicas ITB ..... 8
1.3.3	Clínica. Grados..... 13
1.3.4	Prevalencia..... 14
1.3.5	Incidencia ..... 16
1.3.6	Relación del ITB con la morbimortalidad..... 16
2	Justificación, hipótesis y objetivos..... 26
2.1	Justificación ..... 26
2.2	Hipótesis..... 27
2.3	Objetivos..... 27
3	Material y métodos..... 28
3.1	Tipo de estudio ..... 28
3.2	Período del estudio ..... 28
3.3	Población..... 28
3.4	Muestra ..... 29
3.4.1	Cálculo del tamaño de la muestra..... 29
3.4.2	Selección de la muestra..... 30
3.4.3	Selección y captación de los participantes..... 35
3.4.4	Criterios de inclusión y de exclusión ..... 36
3.5	Recogida de información y variables ..... 36
3.5.1	Recogida de la información ..... 36
3.5.2	Variables. .... 37
3.6	Análisis estadístico ..... 45
3.7	Aspectos éticos..... 46
4	Resultados..... 47
4.1	Características generales de la muestra..... 47



4.1.1	Características de la muestra en el primer corte del estudio .....	47
4.1.2	Muestra definitiva incluida en el presente estudio .....	48
4.2	Características del ITB en la muestra .....	57
4.2.1	Distribución del ITB por edades .....	57
4.2.2	Distribución del ITB por género.....	58
4.2.3	ITB y su relación con otros factores de riesgo .....	61
4.2.4	ITB patológico y su relación con la mortalidad y eventos cardiovasculares.....	66
4.2.5	Índice tobillo-brazo como predictor independiente de mortalidad..	74
4.2.6	Índice tobillo-brazo como predictor en varones.....	75
4.2.7	Índice tobillo-brazo como predictor en mujeres.....	81
5	Discusión .....	87
5.1	Sumario .....	87
5.2	Características de la muestra .....	88
5.3	Distribución del ITB en población general.....	90
5.4	Relación entre el ITB y otros FRCV .....	92
5.5	Relación del ITB con la morbimortalidad.....	93
5.5.1	Morbilidad cardiovascular .....	94
5.5.2	Mortalidad cardiovascular .....	95
5.5.3	Mortalidad por todas las causas .....	96
5.5.1	Combinados morbilidad CV + mortalidad de causa CV y morbilidad CV + mortalidad por todas las causas.....	98
5.6	Fortalezas y limitaciones.....	99
5.7	Consideraciones finales.....	100
6	Resumen .....	102
	Introducción .....	102
	Objetivos.....	103
	Material y métodos.....	103
	Resultados.....	104
	Discusión .....	106
7	Conclusiones .....	108
8	Bibliografía.....	109

## **Siglas, acrónimos y símbolos**

ACV:	accidente cerebrovascular
AF:	antecedentes familiares
AIT:	accidente isquémico transitorio
AP:	arteriopatía periférica
CRD:	cuaderno de recogida de datos
CI:	cardiopatía isquémica
cHDL:	colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad
cLDL:	colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad
CT:	colesterol total
CV:	cardiovascular
DE:	desviación estándar
DM:	diabetes mellitus
DNIR:	déficit neurológico isquémico reversible
EAC:	enfermedad arterial coronaria
EAP:	enfermedad arterial periférica
ECG:	electrocardiograma
ECV:	enfermedad cardiovascular
EF:	ejercicio físico
FR:	factor de riesgo
FRCV:	factores de riesgo cardiovascular
GIM:	grosor íntima-media
GEVA:	grupo de enfermedades cardiovasculares de Albacete
HR:	<i>hazard ratio</i>
HTA:	hipertensión arterial

HVI:	hipertrofia ventricular izquierda
IAM:	infarto agudo de miocardio
IC:	insuficiencia cardiaca
IMC:	índice de masa corporal
IR:	insuficiencia renal
ITB:	índice tobillo-brazo
PA:	presión arterial
PAD:	presión arterial diastólica
PAS:	presión arterial sistólica
RCV:	riesgo cardiovascular
RR:	riesgo relativo
SESCAM:	Servicio de Salud de Castilla la Mancha
TG:	triglicéridos

cm:	centímetro
Km:	kilómetro
kg:	kilogramo
kg/m <sup>2</sup> :	kilogramos dividido por la estatura por metro cuadrado
mg/dL:	miligramo por decilitro
mmHg:	milímetro de mercurio
<:	menor que
>:	mayor que
≤:	menor o igual que
≥:	mayor o igual que

## **1 Introducción**

### **1.1 Enfermedad cardiovascular**

La enfermedad cardiovascular (ECV), especialmente la que tiene como base la aterosclerosis<sup>1</sup> constituye uno de los problemas de salud más importantes en el mundo, no solo por su importancia ya conocida en los países desarrollados, sino por el aumento creciente en los países en vías de desarrollo<sup>2</sup>. Engloba importantes trastornos según el territorio vascular afectado, como la enfermedad arterial coronaria (EAC), la enfermedad cerebrovascular y algunas enfermedades de la aorta y de la circulación arterial periférica<sup>3</sup>. Actualmente las ECV son la primera causa de hospitalización en la población española.

Las tasas de morbilidad hospitalaria de las ECV han aumentado de un modo constante en hombres y mujeres en los últimos años y se prevé en los próximos años un aumento del número de hospitalizaciones por estas enfermedades, consecuencia del desarrollo tecnológico, que permite la supervivencia de los pacientes con ECV, y en menor medida por el envejecimiento de la población española<sup>2</sup>.

Las ECV son la primera causa de mortalidad en la población española. Si diferenciamos por género, las ECV se mantienen como primera causa en mujeres, no así en los hombres, en los cuales la causa de mortalidad más frecuente son los tumores seguidos por las ECV<sup>4</sup>.

La tasa de mortalidad cardiovascular ha aumentado exponencialmente conforme aumenta la edad, siendo superior a 1000 por cada 100.000 habitantes en mayores de 75 años en 2004. En España mueren más mujeres (55%) que hombres (45%) y la tasa de mortalidad ajustada por edad para el total de ECV y cardiopatía isquémica (CI) son relativamente más bajas que en otros países occidentales<sup>2</sup>.

La evolución del riesgo de mortalidad evaluado a través de la tendencia en la tasa de mortalidad ajustada por edad, muestra que entre los años 1990 y 2006 el riesgo de mortalidad por ECV descendió en España un 23 %, tanto en mujeres como en varones. En este descenso probablemente haya influido una menor incidencia de la enfermedad, quizá debido a una menor exposición de los pacientes a los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y a una mayor supervivencia de los enfermos, consecuencia de una mayor efectividad en los tratamientos. A pesar de esta disminución del riesgo de mortalidad, la proporción de fallecimientos por CI se ha estabilizado en los países desarrollados; en concreto desde la década de los noventa del pasado siglo<sup>5</sup>.

Los costes de la atención sanitaria de las ECV han sido y son muy altos. En el año 2003 supuso 7.000 millones de euros, siendo el 5º país de la Unión Europea en este concepto<sup>2</sup>.

## **1.2 Factores de riesgo cardiovascular**

### **1.2.1 Concepto**

Un FRCV se define en términos genéricos como cualquier rasgo o característica mensurable en un individuo el cual predice la probabilidad de que se manifieste clínicamente una enfermedad<sup>6</sup>.

### **1.2.2 Tipos**

Los comienzos de la epidemiología CV están ya lejanos, en la década de los años 30 del pasado siglo, siendo en 1948 cuando comenzó el estudio *Framingham*, uno de los estudios que, además de acuñar el término “factor de riesgo”, más ha aportado a la identificación de los principales FR de la ECV<sup>7</sup>. Los FRCV se han clasificado en función de diversas propiedades como la de ser modificables o no modificables, grado de certeza, estilo de vida, o bioquímicos entre otros<sup>8</sup>.

Para facilitar su comprensión se exponen los referidos FRCV en tres apartados:

#### 1.2.2.1 FRCV relacionados con los estilos de vida:

##### Dieta:

En la sociedad occidental, y actualmente también en los países en vías de desarrollo, la mayoría de la población realiza una dieta con un alto contenido en grasa saturada de origen animal, colesterol, azúcares refinados y sal, junto con una inactividad física inadecuada. Este patrón nutricional nocivo actúa sobre varios FRCV y se traduce en aumento de las cifras de colesterol total (CT), hipertensión arterial (HTA), sobrepeso u obesidad y diabetes mellitus (DM) tipo 2. La denominada dieta mediterránea ha sido un patrón tradicional de alimentación en nuestro país. Esta es una dieta baja en grasas saturadas, rica en grasas monoinsaturadas, elevado consumo de aceite de oliva, cereales, verduras, frutas y legumbres y consumo moderado de pescado. La utilización de esta dieta ayuda a prevenir o a disminuir la aparición de FRCV<sup>8,9,10,11</sup> y a su vez disminuye la mortalidad, sobre todo de origen cardiovascular y por cáncer<sup>12,13</sup>. Recientemente se ha podido demostrar en un ensayo clínico realizado en España, que un suplemento de aceite de oliva virgen extra o nueces reduce la incidencia de episodios CV, incluida la mortalidad de causa CV en personas con alto riesgo cardiovascular<sup>14</sup>.

##### Tabaco:

El consumo de tabaco es uno de los factores de riesgo más importantes, estimándose que de un 20 % a un 30 % de las muertes coronarias, son atribuibles al consumo de tabaco. Contribuye de manera apreciable no solo a la aparición de infarto agudo de miocardio (IAM), sino también a la enfermedad arterial periférica (EAP) y accidente cerebrovascular (ACV). Estos efectos adversos del consumo de tabaco se correlacionan con la cantidad de tabaco que se consume diariamente y con la duración del hábito. Cualquier grado de tabaquismo se asocia a un

mayor riesgo vascular, existiendo una relación lineal dosis-dependiente. El tabaco es perjudicial tanto en hombres como en mujeres, siendo particularmente más intenso en mujeres<sup>15</sup>. También se ha demostrado un mayor riesgo cardiovascular (RCV) para los fumadores pasivos. Parece que la reducción de riesgo coronario se produce en los primeros meses siguientes al abandono del tabaco, igualándose a la de los no fumadores en un plazo de 2-3 años, al menos en pacientes en prevención secundaria en aquellos sujetos en prevención secundaria<sup>8,16,17</sup>.

#### Inactividad física:

La inactividad física se ha asociado con el aumento del riesgo de ECV y de mortalidad total<sup>18</sup>. Pequeños incrementos de la actividad física se han acompañado de un efecto beneficioso en el RCV<sup>8,19,20</sup>.

#### 1.2.2.2 FRCV modificables

##### Hipertensión arterial:

La importancia de la HTA radica en que es el principal factor de riesgo (FR) para la enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardiaca (IC) e insuficiencia renal (IR) y uno de los principales FR para la CI. Su asociación con otros FR, como la DM, la resistencia a la insulina, la dislipidemia o la obesidad aumenta considerablemente el RCV<sup>21</sup>. El tratamiento y control de este importante FRCV está en continua revisión<sup>22</sup>.

##### Niveles elevados de CT y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL):

La evidencia aportada hasta la actualidad avalan la relación de cifras elevadas de CT y cLDL con los episodios coronarios<sup>23</sup>, por lo que su control se ha convertido en el primer objetivo a conseguir en el control de las dislipidemias<sup>24</sup>. La relación es directa, continua y gradual cuando los niveles son superiores a 200 mg/dl<sup>25</sup>. La reducción de las concentraciones de cLDL mediante fármacos ha demostrado su efectividad en prevención primaria y secundaria de la ECV, disminuyendo la morbimortalidad total<sup>26,27,28,29,30</sup>.

#### Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL):

Se ha demostrado una relación inversa e independiente entre los niveles de cHDL y el riesgo de padecer CI<sup>31,32</sup>. Esta relación es igual en hombres y mujeres, tanto en prevención primaria como en la secundaria. Las concentraciones de cHDL están influidas por los antecedentes familiares y por otros hábitos de vida que también son FRCV, como el consumo de tabaco, la obesidad y la inactividad física<sup>33</sup>.

#### Triglicéridos elevados:

Los triglicéridos muestran una asociación positiva con la CI, especialmente en mujeres y personas jóvenes. Es conocida la relación entre triglicéridos elevados y disminución del cHDL, asociación que ha requerido recientemente una atención especial<sup>34</sup>. Durante mucho tiempo se ha mantenido la controversia de si la elevación de los triglicéridos constituiría un FRCV independiente. Actualmente se apoya que así es, pero esta asociación con la ECV no es tan fuerte como la demostrada por la hipercolesterolemia<sup>35</sup>. Otros estudios apoyan esta asociación<sup>36,37,38</sup>.

#### Hiperglucemia/diabetes:

Estudios epidemiológicos y clínicos indican que la DM es un FR coronario<sup>39</sup>. Es clásico y conocido que el riesgo de IAM de un paciente con DM tipo 2, sin infarto de miocardio previo es similar a la de los no diabéticos con IAM previo<sup>40</sup>.

Aunque es probable que un control estricto de la DM reduzca la enfermedad microvascular, los datos relativos a los efectos del control glucémico sobre los episodios coronarios son inciertos<sup>41</sup>.

#### Obesidad:

El sobrepeso y la obesidad, definida por el índice de masa corporal (IMC) cuando éste es  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , aumentan el RCV y el riesgo de mortalidad total. Hecho recientemente constatado en España, donde un IMC  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ , ha demostrado ser predictor de mortalidad en un estudio



de cohortes<sup>42</sup>. Otros estudios prospectivos tanto en hombres como en mujeres han demostrado que el riesgo de CI comienza a aumentar con el sobrepeso. El sobrepeso y la obesidad tienen una influencia negativa sobre numerosos FRCV, incluyendo las concentraciones plasmáticas de cLDL, cHDL y triglicéridos, tolerancia a la glucosa y presión arterial (PA). Esta influencia favorecedora de la obesidad sobre el aumento de FRCV podría explicar el riesgo de desarrollar ECV. Por otro lado, el exceso de grasa intraabdominal o troncal (obesidad central) parece que se asocia más estrechamente con el riesgo de CI y otras ECV que la obesidad general determinada por el IMC.<sup>43,44,45</sup>

#### 1.2.2.3 FRCV no modificables:

##### Edad y género:

La edad y el género son los dos FR con mayor valor predictivo. El riesgo absoluto de CI aumenta con la edad<sup>46</sup>, tanto en mujeres como en hombres. En los varones la mayoría de los episodios de CI se observan por encima de los 55 años, mientras que en las mujeres la edad de aparición de CI está retrasada unos 10 años<sup>2</sup>. Además las mujeres presentan menor incidencia de IAM que los hombres, aunque éstos se encuentren bajo tratamiento cardioprotector<sup>47</sup>.

Como el RCV aumenta a medida que aumenta la edad, en los grupos de más edad, las medidas preventivas suelen ser altamente efectivas. No obstante, este aspecto tiene su límite en el grupo de mayores de 75 años, donde es más discutible el empleo de medidas de prevención; sin embargo, la tendencia actual es valorar individualmente el riesgo y aplicar las medidas preventivas de acuerdo con las expectativas y la calidad de vida de un sujeto determinado<sup>48,49</sup>.

Historia familiar de CI u otra enfermedad aterosclerótica prematura (menos de 65 años en mujeres y menos de 55 años en varones):

Numerosos estudios han puesto de manifiesto la importancia de los antecedentes familiares de CI como FRCV. El riesgo de CI aumenta: 1)

cuando el sujeto está muy relacionado con una familia que ha desarrollado la enfermedad coronaria; 2) si el porcentaje de miembros de una familia con CI aumenta, y 3) cuando la edad de presentación de la CI es muy precoz<sup>50,51</sup>.

Historia personal de enfermedad aterosclerótica.

### **1.2.3 Aterosclerosis subclínica**

Los FRCV tradicionales se encuentran asociados a la extensión y gravedad de las lesiones ateroscleróticas. Por ello la detección subclínica de esta carga de aterosclerosis sería de gran utilidad para mejorar la predicción del riesgo de las ECV<sup>52</sup>. La presencia de enfermedad aterosclerótica en cualquier lecho vascular implica la clasificación del paciente con un RCV muy elevado, lo cual indica que cualquier FRCV se debe tratar como si fuera prevención secundaria; es decir, un control del mismo más exigente con el fin de evitar las complicaciones de la aterosclerosis. Por este motivo, es de actualidad detectar lesiones ateroscleróticas en personas sanas susceptibles de presentar esta carga de aterosclerosis, ya que éstas tienen un mayor riesgo de presentar aterotrombosis en cualquier otro lecho vascular, especialmente coronario y generar con ello la aparición de la ECV<sup>53</sup>.

Para la detección de la enfermedad subclínica se utilizan varias técnicas como el índice tobillo-brazo (ITB), grosor íntima-media (GIM) carotídeo, calcio en las arterias coronarias, ecografía vascular con contraste, tomografía computarizada multidetector, resonancia magnética e imagen molecular.

La valoración de la arteriopatía periférica medida por el ITB será la que se analice en el presente estudio, fundamentalmente por la mayor disponibilidad de esta técnica y las consecuencias de los resultados obtenidos<sup>54</sup>.

## 1.3 Enfermedad arterial periférica

### 1.3.1 Concepto

La EAP es uno de los términos que se utilizan para referirse a la obstrucción parcial o completa de las arterias más allá de la bifurcación aórtica. Aunque el término EAP en algunas ocasiones se utiliza para referirse a todas las arterias periféricas y/o a todas las etiologías, nos referiremos a la enfermedad aterosclerótica oclusiva de las extremidades inferiores<sup>55</sup>.

El síndrome de isquemia crónica de miembros inferiores engloba una serie de manifestaciones secundarias a la disminución del aporte sanguíneo que pueden comprometer la función o la viabilidad de la propia extremidad<sup>56</sup>.

### 1.3.2 Diagnóstico. Técnicas ITB

El diagnóstico EAP se puede establecer con una anamnesis y una cuidadosa exploración física, que permite la localización de la lesión y la determinación del estadio clínico del paciente, o mediante pruebas hemodinámicas no invasivas como el *Doppler* continuo y el *eco-Doppler*. Las pruebas invasivas, como la arteriografía, deben reservarse para aquellos casos en que se plantee un tratamiento quirúrgico o intra-vascular.

En lo que respecta a la exploración física hay que tener en cuenta:

- La inspección, que permite determinar:
  - o La coloración de la piel como factor indicativo de la circulación capilar. La extremidad suele estar pálida, palidez que se acentúa con la elevación de la extremidad.

- La temperatura cutánea. La frialdad indica mala perfusión arteriolar.
- El estado tisular, valorando los signos de atrofia o la presencia de lesiones.
- El relleno venoso. Un retraso del mismo indica mala perfusión.
- La palpación es el método más sencillo y más importante de toda la exploración vascular. Se debe palpar el abdomen cuidadosamente para descartar la presencia de un aneurisma de aorta abdominal o de las arterias ilíacas.

La palpación de pulsos en una persona sana se debe realizar a nivel femoral, poplíteo, pedio y tibial posterior

- La auscultación permite detectar lesiones estenosantes incluso antes de que se produzcan síntomas. Un soplo puede indicar una lesión arterial, siendo máximo cuando la estenosis ronda el 70%, o la presencia de un estado hiperdinámico sin lesión arterial subyacente<sup>56</sup>.

Sin embargo, la historia clínica y la exploración física de forma aislada tienen una sensibilidad muy baja para el diagnóstico de enfermedad arterial periférica en miembros inferiores.

La mayoría de los pacientes con EAP en extremidades son asintomáticos, lo cual puede explicarse porque la afectación sea leve, sin limitación obstructiva al flujo, o porque no se realice la suficiente intensidad de ejercicio como para manifestar los síntomas propios de la EAP.

Además de la historia clínica, puede sospecharse la EAP sintomática de miembros inferiores mediante la cumplimentación de cuestionarios. En la actualidad se utilizan tres cuestionarios estandarizados para valorar los síntomas de la EAP: el cuestionario “*The Rose*”, que solo identificaba correctamente al 10% de los pacientes con un ITB alterado, de modo que presenta una sensibilidad de solo el 65% pero una alta especificidad (90-100 %) en detectar claudicación intermitente. En un intento de mejorar los

cuestionarios para la detección del diagnóstico se elaboró el cuestionario de claudicación de *Edimburgo*, el cual mostró una sensibilidad del 91% y una especificidad del 99% en el diagnóstico de claudicación intermitente. El tercero, es el cuestionario de San Diego, el cual fue desarrollado con el fin de evaluar los síntomas específicos de los miembros inferiores y la evaluación del dolor en la nalga, muslo y pantorrilla.

La prueba más comúnmente usada para la valoración de la EAP en miembros inferiores es el ITB por ser sencilla, no invasiva, barata y presenta una alta sensibilidad y especificidad<sup>57,58</sup>. El ITB puede calcularse dividiendo la presión arterial sistólica (PAS) braquial más alta entre la presión arterial medida en miembros inferiores a nivel de la arteria pedía o tibial posterior. Tradicionalmente para esta técnica se ha utilizado la técnica con ultrasonidos.

Un ITB inferior a 0,9 indica un resultado anormal. Un ITB de 0,71-0,90, 0,4-0,70, y menor de 0,40 representan estadios leve, moderado y grave de EAP en las extremidades inferiores respectivamente. Sin embargo, estas medidas no reflejan necesariamente el estado clínico del paciente. En general, la mayoría de los síntomas isquémicos aparecen en reposo cuando el ITB es menor de 0,50, mientras que la isquemia arterial clínica o gangrena ocurre cuando este es menor de 0,20.

En pacientes con síntomas clásicos de claudicación pero con ITB normal o en cifras límite en reposo, es razonable medir el ITB después de la realización de ejercicio. Así con lesiones intermedias, puede que no se eleve la presión en reposo pero sí lo haga con el ejercicio. El ejercicio a realizar consistiría en mantener una velocidad constante en un test realizado caminando a unas 12 millas (19,31 Km) por hora con una inclinación del 12 % durante 5 minutos o hasta que aparezcan síntomas de claudicación intermitente. Una vez completado este ejercicio, el ITB es medido cada minuto hasta alcanzar las cifras basales antes de realizar el ejercicio. Una respuesta normal al ejercicio es una vasodilatación periférica y por lo tanto un ligero aumento o ausencia de cambios de la

presión arterial en el tobillo comparada con la presión arterial en reposo. Sin embargo, en pacientes con EAP en miembros inferiores, esta vasodilatación da como resultado una disminución de la presión arterial a nivel distal de la estenosis. Por lo tanto, la disminución de la presión arterial en los miembros, caídas de 15 mmHg en la presión sistólica medida en el tobillo en respuesta al ejercicio es diagnóstico de EAP en los miembros inferiores. Para los pacientes que no puedan realizar esta prueba de ejercicio caminando, la pueden sustituir haciendo repeticiones de 50 flexiones plantares con sus rodillas completamente extendidas y medir después el ITB a los 30 segundos<sup>59,60</sup>.

Si se sospecha EAP pero el ITB es normal o elevado, se puede calcular el índice tobillo-dedo. La calcificación de la media no es típica en los vasos digitales, por lo tanto no llegan a ser incompresibles. Por tanto, la valoración más precisa de la EAP puede realizarse con un pequeño manguito en el primer o segundo dedo. La presión en el dedo es 30 mmHg menos que la presión en el tobillo, y un índice tobillo-dedo menor de 0,7 es considerado anormal.

Cuando un paciente presenta un ITB anormal, es razonable intentar averiguar el nivel de la obstrucción arterial mediante medidas segmentarias de presión arterial en los miembros con un *doppler* de onda continua. Este test se encuentra disponible en la mayoría de los laboratorios vasculares. Se realizará una serie de medidas de presión arterial con manguitos en lugares superiores e inferiores del muslo, pantorrilla, tobillo, región transmetatarsiana y primer dedo. Así, una disminución de la PA de 20 a 30 mmHg o más entre dos segmentos consecutivos es altamente sugestivo de estenosis en el segmento arterial proximal de la colocación del manguito. Las limitaciones de esta técnica son la pérdida de lesiones intermedias que no provocan el descenso de presión arterial y la incapacidad para distinguir entre estenosis graves de una oclusión completa.

El registro del volumen del pulso es un estudio cualitativo para valorar la extensión de la AP en los miembros inferiores. Cuando solo se realiza esta técnica es capaz de detectar las lesiones oclusivas significativas en el 85% de los casos comparado con la angiografía.

El *eco-Doppler* es preciso, fácil, barato, no invasivo, que valora anatómica y funcionalmente las propiedades de las estructuras vasculares de las extremidades inferiores. En comparación con la angiografía con contraste, la sensibilidad y especificidad total del *eco-Doppler* para detectar estenosis u oclusión es del 92 y el 97%, respectivamente<sup>61</sup>. Un examen completo por ecografía incluye eco en modo B, medir velocidades con *doppler* pulsado y *doppler* color.

La angiografía por tomografía, usando contraste, se usa para detectar opacidades y visualizar la vasculatura de miembros inferiores. Es una técnica rápida que permite tener imágenes detalladas desde la aorta suprarrenal a los tobillos. Actualmente se pueden realizar reconstrucciones en tres dimensiones, lo cual permite una excelente visión de la anatomía normal, la enfermedad o previa a la revascularización de las arterias de las extremidades inferiores y estructuras extravasculares adyacentes en múltiples planos anatómicos. Comparada con la angiografía para detectar oclusiones tiene una sensibilidad del 85 al 100% y una especificidad del 98 al 100%. Como ventajas permite objetivar los depósitos de calcio en venas y permite planear estrategias de revascularización. Las desventajas son las altas dosis de radiación, la mala visualización de la anatomía a nivel tibial y complicaciones del contraste.

La arteriografía es la prueba considerada *gold standard* para el diagnóstico de AP en los miembros inferiores. Además, permite la medida directa de la presión intraarterial, formas de onda arteriales y gradientes de lesión. Sin embargo, raramente es utilizada para el diagnóstico de AP. Suele ser reservada para pacientes a los que se les va a realizar un procedimiento de revascularización. Las desventajas incluyen las dosis

de radiación, complicaciones por contraste (nefropatía o reacción alérgica) y las complicaciones de la punción arterial (hemorragias, infecciones,...)<sup>57</sup>.

### 1.3.3 Clínica. Grados

Las manifestaciones clínicas dependerán del tipo de lesión arterial, de su localización y del grado de circulación colateral. Los síntomas se clasifican, según La Fontaine, en 4 estadios:

#### a) Estadio I

El paciente no tiene síntomas, pero una sencilla exploración clínica mostrará la presencia de un soplo o la ausencia de pulsos normalmente presentes. Detectar la enfermedad en este estadio nos permite modificar los FR y evitar su progresión.

#### b) Estadio II

El riesgo es suficiente para los tejidos cuando el paciente está en reposo, pero no cuando hace un ejercicio físico (EF). Después de caminar un número variable de metros, aparece el dolor en una masa muscular que obliga a pararse. El dolor desaparece a los pocos minutos. Esto se conoce como claudicación intermitente. Lógicamente, si el paciente limita su actividad física el dolor no aparecerá, dado que se relaciona solo con el EF.

En este estadio se produce una “isquemia funcional” que dependerá de la actividad física del paciente. Arbitrariamente, se ha dividido en estadio IIa si el paciente puede caminar 150 metros en llano sin que aparezca dolor, y en IIb si el dolor aparece antes de caminar 150 metros.



c) Estadio III

Se caracteriza por la aparición de dolor en reposo en el pie, en los dedos o en el talón. Primero aparece con el decúbito porque se anula la presión hidrostática, por el efecto gravitatorio. Por ese motivo los pacientes tienen tendencia a dormir sentados en un sillón o a colgar una pierna fuera de la cama. La disminución progresiva del flujo arterial llevará al dolor constante en la extremidad, que no se alivia con analgésicos habituales y que es una señal de alarma para la viabilidad de la extremidad. En esa situación se produce la llamada “isquemia crítica”, definida por la presencia de dolor en reposo de más de 2 semanas de duración y una presión arterial en el pie de menor de 50 mmHg.

d) Estadio IV

Es la fase final de la evolución de una isquemia crónica de miembros inferiores, aunque el paciente no haya pasado por los estadios anteriores ni necesariamente tenga que hacerlo. Se caracteriza por la presencia de lesiones o gangrena, habitualmente en los dedos o el talón.

Sólo entre el 1 y el 3% de los pacientes con isquemia de los miembros inferiores alcanzan esta fase, pero indica un grado avanzado de arterioesclerosis, que al cabo de 5 años entre el 50 y el 75% de los pacientes habrán fallecido<sup>56</sup>.

#### 1.3.4 Prevalencia

La prevalencia de claudicación intermitente en personas mayores de 50 años se ha estimado entre el 2-7% en hombres y 1-2% en mujeres, pero estas cifras subestiman la presencia de EAP<sup>62</sup>, como también se ha observado en el estudio ARTPER, cuyo objetivo fue determinar el infradiagnóstico de la EAP. Para ello estudiaron 3.786 pacientes mayores

de 49 años, considerando como infradiagnósticos aquellos que tenían un ITB menor de 0,9 y no estaban diagnosticados; también se valoró la presencia de claudicación intermitente por el cuestionario de *Edinburgh*. Los resultados mostraron que el 7,6% tenía un ITB inferior a 0,9 y por tanto AP. De estos pacientes estaban infradiagnosticados el 80,7%, a pesar que el 29,3% tenía clínica de claudicación intermitente, y el infradiagnóstico fue superior en mayores de 70 años (OR= 3,12; IC 95%: 1,12-8,67) e inferior en fumadores o exfumadores (OR= 0,20; IC 95%: 0,07-0,59), si había claudicación intermitente (OR =0,40; IC 95%: 0,18-0,89), y cuando el ITB estaba situado entre 0,7 y 0,5 (OR= 0,36; IC 95%: 0,16-0,81) o era inferior a 0,5 (OR= 0,04; IC 95%: 0,01-0,20)<sup>63</sup>.

La prevalencia de la EAP depende estrechamente de la edad, como ya expusieron *Criqui et al*<sup>64</sup> hace tiempo (3% en menores de 60 años y más del 20% en mayores de 75 años, más elevado en varones). En el estudio *Rotterdam*, la prevalencia de EAP, medida por la realización del ITB (<0,9), fue más elevada, como corresponde a personas de más edad: 19,1% (16,9% en hombres y 20,5% en mujeres), de los cuales solo un 6,3% eran sintomáticos (8,7% en hombres y 4,9% en mujeres), más elevado en hombres aunque la frecuencia más elevada de un ITB<0,9 era en mujeres. En este estudio también aumentaba el porcentaje de sujetos con EAP con la edad<sup>65</sup>.

En nuestro país, el Grupo de Enfermedades Vasculares de Albacete (GEVA) valoró la prevalencia de la EAP y su relación con otros FRCV en población general por encima de los 40 años de edad. La prevalencia de EAP valorada por el ITB fue del 10,5%, un 9,7% en mujeres y 11,4% en varones. Acorde con el resto de estudios, el valor del ITB decrecía conforme aumentaba la edad<sup>66</sup>.

### 1.3.5 Incidencia

En el estudio de *Framingham*<sup>67</sup> se mostró que la claudicación intermitente se incrementaba hasta los 75 años, y después disminuía. En todas las edades los hombres tenían cerca del doble de claudicación intermitente respecto a las mujeres varones, así en grupo de edad más joven de 45 a 54 años la incidencia fue de 0,9% en hombres y 0,9% en mujeres, de los 55 a 64 años 2,1% en hombres y 1,2% en mujeres, de 65 a 74 años 2,5% en hombres y 1,5% en mujeres, descendiendo como se ha comentado previamente en el último grupo de edad de 75 a 84 años donde los hombres tuvieron una incidencia del 1,9% y las mujeres del 1,1%. Una alta incidencia de 15,5 por cada 1000 personas-año fue hallado en varones y mujeres con edades comprendidas entre los 55 y 74 años en el *Edinburgh Artery Study*<sup>68</sup>.

No se han encontrado muchos estudios basados en la incidencia de EAP según los valores del ITB. En los participantes varones del *Limburg PAOD Study*<sup>69</sup>, se apreció una incidencia de EAP de 11 por cada 1000 personas-año (8,4 en hombres y 14,2 en mujeres), que se incrementaba con la edad. Al separarla en asintomática y sintomática, en el caso de la EAP asintomática fue de 9,9 por cada 1000 personas-año (7,8 en hombres y 12,4 en mujeres) y en la EAP sintomática de 1 por cada 1000 personas-año (0,4 en hombres y 1,8 en mujeres).

### 1.3.6 Relación del ITB con la morbimortalidad

Debido a la importancia de las ECV en relación con la morbimortalidad, la detección temprana de ECV constituye una prioridad, ya que ello implicaría una acción intensa sobre los FRCV y por tanto, reducir la morbimortalidad debida a esta causa. En este sentido, la medición del flujo periférico mediante el ITB se muestra como un excelente método diagnóstico de la EAP subclínica. Una vez

diagnosticada, el tratamiento y control de los FRCV se realizarán como si de prevención secundaria se tratase.

La asociación de los distintos FRCV con la EAP detectada por el ITB ha mantenido su consistencia. Tanto en el estudio Rotterdam<sup>65</sup>, como en el GEVA<sup>66</sup> se ha observado esta asociación, tan frecuente, que en el caso del GEVA más del 91% de los pacientes con AP presentaban asociados uno o más FRCV.

Otra característica de la EAP es su asociación con la aterosclerosis en otros lechos vasculares, lo que le confiere su pronóstico incierto y un riesgo muy alto de padecer ECV. En el *Cardiovascular Health Study* se siguió durante 10 años a individuos mayores de 65 años los cuales fueron clasificados según tuvieran enfermedad subclínica o no. Se registró como enfermedad subclínica: anormalidades electrocardiográficas, ITB menor o igual de 0,9, estenosis de la arteria carótida interna mayor del 25% o GIM en la arteria carótida común o interna mayor de un percentil 80 en estos territorios en pacientes con enfermedad coronaria, anormalidades ecocardiográficas, alteración en la contractilidad cardiaca, fracción de eyección disminuida, hallazgo de angina o claudicación intermitente sin clínica previa. En total se estudiaron a 5779 participantes, de los cuales un 26 % (1499) no tenían ECV, un 42,5 % (2454) tenían enfermedad subclínica y un 31,6% (1826) presentaban síntomas. La prevalencia de la ECV sintomática o subclínica se incrementaba con la edad, y los participantes sin ECV eran en mayor proporción mujeres (30,1% de mujeres frente al 20,4% de hombres), y mayor en participantes de raza blanca que en los de raza negra (26,9% frente al 20,8%). Del conjunto de participantes sin clínica de ECV el 62% tenían ECV subclínica, los cuales a su vez tuvieron unas tasas mayores de enfermedad coronaria, IAM, angina y muerte por enfermedad coronaria, ictus y mortalidad total. Este mayor riesgo se mantuvo a lo largo de los 10 años en que se desarrolló el estudio. A su vez la incidencia de mayor riesgo fue superior en hombres que en mujeres, tanto en el grupo que no tenía enfermedad subclínica (12,7 por cada 1000 personas-año para mujeres y 16,4 por cada 1000

personas/año para varones) como en el que sí la tenía (28,5 por cada 1000 personas-año para mujeres, respecto a 45,6 por cada 1000 personas/años para varones). Estos resultados indican que sería interesante detectar la enfermedad subclínica para identificar a los pacientes con un mayor riesgo para presentar ECV, lo que nos permitiría tratarlos de un modo más eficaz con terapias recomendadas para pacientes de alto riesgo<sup>70</sup>.

Asociación que también se observó en el estudio *ARIC* donde se analizaron 15.160 individuos de mediana edad, y en el cual se vió que la prevalencia de clínica de enfermedad coronaria, ictus o accidentes isquémicos transitorios y la afectación por placas de ateroma en las arterias carótidas aumentaban conforme disminuían los valores del ITB, sobre todo en aquellos pacientes cuyos niveles eran menores de 0,9 en los cuales se observó que tenían el doble de prevalencia de enfermedad coronaria que los que tenían el ITB mayor de esta cifra (ajustado por la edad la OR= 2,2; IC 95%: 1,1-5,1 en hombres afroamericanos y una OR=3,3; IC 95%: 2,1-5,0 en los de raza blanca). También tenían más riesgo de ictus y accidentes isquémicos transitorios (AIT) (OR=4,2; IC 95%: 1,8-9,5 en afroamericanos y una OR=4,9; IC 95%: 2,6-9,0 en los de raza blanca). En mujeres, estas asociaciones no fueron estadísticamente significativas. Incluso en los pacientes que no tenían clínica de ECV, al tener el ITB menor de 0,9, tenían una alta prevalencia de afectación de placa de ateroma en carótida subclínica. El ITB también se ha relacionado de forma inversamente proporcional con el grosor intima-media de la carótida en ambos géneros y en las poplíteas solo en hombres<sup>71</sup>.

Estos hallazgos son consistentes con la estrecha relación que la EAP mantiene con la aterosclerosis coronaria y cerebrovascular, como también se ha observado que los pacientes que tenían EAP un 29,4% de hombres y un 21,2% de mujeres también tenían enfermedad coronaria o enfermedad cerebrovascular respecto a los que no tenían EAP 11,5% en varones y 9,3% en mujeres<sup>64,72</sup>.

Esta relación con los dos territorios vasculares más importantes de la ECV sugiere una relación causal entre la EAP y aquéllos, más allá de la relación ya conocida entre los FRCV clásicos y la aparición de CI o ACV. En relación con este propósito se llevó a cabo un estudio en Estados Unidos en 1989 donde se midió el ITB a 5084 individuos mayores de 65 años, en los que se valoró la prevalencia de ECV (la cual comprendía antecedentes personales de IAM, angor, IC congestiva, ictus y accidente isquémico transitorio [AIT]), los FRCV (HTA, DM, tabaquismo) y medidas no invasivas de enfermedad subclínica (estenosis carotídea, anormalidades en el ecocardiograma y en el electrocardiograma). Al estratificar los valores del ITB menores de 0,9 se observó que cuanto menor era el valor del ITB había mayor número de individuos con ECV establecida, FRCV y enfermedad subclínica. Los participantes que tenían el ITB menor de 0,8 presentaron 2 veces más episodios de ECV que los que lo tenían por encima de 1. La asociación de los FRCV con el ITB fue similar en hombres y mujeres, excepto el cLDL que se relacionó de un modo inversamente proporcional con el ITB, sólo en mujeres. Dentro de los FRCV que se relacionaron con un ITB menor de 0,9 se encontraron el tabaquismo (OR=2,55; IC 95%: 1,76-3,68), la DM (OR=4,05; IC 95%: 2,78-5,9), la edad (OR=1,69; IC 95%: 1,5-1,9) y el no ser de raza blanca (OR=2,12; IC 95%: 1,3-3,4); en el caso de la HTA sólo se ha relacionado con las elevaciones de la PAS. Respecto a la enfermedad subclínica detectada por otras medidas no invasivas se relacionaron de modo inversamente proporcional con el valor del ITB. Los resultados de este estudio también apoyan el infradiagnóstico de la EAP atendiendo solo a la clínica, ya que solo presentaban síntomas un 2% del total y con un ITB menor de 0,9 el 12,4%. También se observó un menor número de mujeres respecto a hombres con EAP (13,8% varones y 11,4 % mujeres)<sup>73</sup>. Estos datos concuerdan en parte con los obtenidos en el *Framingham Offspring Study* donde la hipercolesterolemia, cHDL (OR=0,9; IC 95%: 0,8-1,0 por cada 5 mg/dl de aumento), HTA, (OR=2,2; IC 95%: 1,4-3,5), tabaquismo (OR=2; IC 95%: 1,1-3,4) incluyendo la cuantificación de paquetes-año (OR =1,3 por cada 10 paquetes año; IC

95%: 1,2-1,4), fibrinógeno (OR=1,2 por cada 50 mg/dl; IC 95%: 1,1-1,4) y prevalencia de enfermedad coronaria (OR=2,6; IC 95%: 1,6-4,1) se han relacionado con la EAP<sup>74</sup>.

Una vez observada la consistencia de la asociación de la EAP medida por el ITB con los FRCV y las principales ECV, el siguiente paso sería averiguar si los pacientes que padecen EAP presentan más riesgo de desarrollar ECV en otros territorios vasculares, especialmente el coronario y el cerebral, y si morían más por estas causas de origen CV y/o por todas las causas.

Muchos son los estudios que han intentado aclarar esta cuestión, uno de ellos es el *Cardiovascular Health Study* en el que se siguieron 5888 personas mayores de 65 años sin enfermedad cardiovascular previa y se analizó la mortalidad total y la incidencia de eventos cardiovasculares, incluyendo dentro de éstos la mortalidad cardiovascular, IAM fatales y no fatales, IC congestiva, angor, ictus y hospitalización por AP. La mortalidad total al cabo de 6 años fue mayor en los pacientes con enfermedad cardiovascular y un ITB menor de 0,9, en concreto un 32,3%, respecto a los que no tenían ninguno de los dos (8,7%;  $p<0,01$ ). Los resultados fueron similares para la recidiva y la incidencia de ECV, ya que una vez ajustado por edad y género el riesgo relativo (RR) de morir por cualquier causa fue de 1,5 (IC 95%: 1,20-1,89), mortalidad cardiovascular 2,04 (IC 95%: 1,05-2,79) e IAM 1,61 (IC 95%: 1,18-2,19). El riesgo absoluto y relativo fue mayor en aquellos pacientes que tenían el ITB inferior a 0,9 sin ECV para todos los eventos excepto el ictus, apreciándose una mortalidad por causa cardiovascular (CV) más elevada (RR 2,86; IC 95%: 1,79-4,55) que la total (RR 2,44; IC 95%: 1,94-3,08), siendo en estos casos el ITB más específico (92%) como predictor de eventos CV que los participantes que tenían enfermedad cardiovascular. Concluyen los autores que el ITB disminuido es un FR independiente para la incidencia y recidiva de ECV y mortalidad<sup>75</sup>.

*The Framingham Study* examinó a una muestra pequeña de hombres y mujeres con una media de edad de 80 años y los siguió a lo largo de 4 años valorando la aparición de ictus, enfermedad coronaria y muerte. Se observó que en los participantes había un 20% con un ITB inferior a 0,9 y de éstos sólo el 18 % presentaban clínica de claudicación intermitente. Una tercera parte tenían un ITB normal y más de la mitad (55%) de los que lo tenían disminuido tenían enfermedad cardiovascular asociada al inicio. Al analizar la incidencia de nuevos eventos se vió un incremento estadísticamente significativo de ictus y accidentes isquémicos transitorios en personas con el ITB bajo (OR=2; IC del 95% de 1,1 - 3,7), esta diferencia no fue significativa con la enfermedad coronaria o la mortalidad<sup>76</sup>.

*Wild et al*<sup>77</sup> estudiaron 1467 hombres y mujeres con edades comprendidas entre los 55 y 74 años y se les siguió durante 15 años o hasta su fallecimiento. De la muestra el 17 % tenía un ITB menor de 0,9 y un 25 % presentaba síndrome metabólico. El ITB bajo fue más prevalente en este grupo (24% respecto al 15% de los que no lo tenían (p<0,01). Durante el seguimiento se produjeron 226 fallecimientos de causa cardiovascular y 462 eventos cardiovasculares no fatales y se pudo comprobar que una vez ajustado por los FRCV clásicos y el síndrome metabólico, aquellos pacientes con ITB bajo tenían 1,5 veces más riesgo de sufrir muerte de etiología cardiovascular y padecer todas las ECV, comportándose el ITB bajo como un predictor de riesgo independiente para la ECV.

*The Strong Heart Study*<sup>78</sup> estudió la relación del ITB alto y bajo con el riesgo cardiovascular en 4393 indios americanos a los cuales se les siguió una media de 8 años. El ITB fue inferior a 0,9 en el 4,9% de los participantes, presentando asociación con DM, albuminuria y HTA (60,2%, 44,4% y 50,1%) en comparación con los que tenían un ITB normal (44,4%, 26,9%, y 36,5%) (p<0,0001). Después de ajustar por los principales FRCV, el riesgo de mortalidad total fue 1,69 veces más frecuente (IC 95%: 1,34-2,14) entre los pacientes que tenían el ITB



disminuido y 2,52 veces (IC 95: 1,74-3,64) cuando la variable dependiente fue la mortalidad de causa CV.

Resultados similares en cuanto a la mortalidad por todas las causas encontraron *Hooi et al*<sup>79</sup> los cuales siguieron durante 7 años a 3649 sujetos con edades comprendidas entre los 40 y 78 años con EAP asintomática, observando una OR 1,4( IC 95%: 1,1 - 1,8). También encontraron los autores relación con la mortalidad cardiovascular (OR=1,5; IC 95%: 1,1-2,1) y con la morbilidad CV (OR= 1,6; IC 95%: 1,3-2,1).

*Heald et al*<sup>80</sup> en una revisión sistemática recopilaron 11 estudios, 44.590 individuos procedentes de siete países diferentes observaron este mayor riesgo cardiovascular asociado a la disminución del ITB (cuya prevalencia oscilaba entre el 3,8 y el 20%), con un RR de mortalidad total de 1,6 (IC 95%: 1,32-1,95), mortalidad CV 1,96 (IC 95%: 1,46-2,64), enfermedad coronaria 1,45 (IC 95%: 1,08-1,93) e ictus 1,35 (IC 95%: 1,10-1,65) después de ajustar por edad, género, prevalencia de ECV y FRCV clásicos.

Posteriormente a esta revisión sistemática se realizaron otros estudios. Así, en 2009 *Diehm et al*<sup>81</sup> incluyeron 6880 personas mayores de 65 años en un estudio de cohortes prospectivo a las que siguieron durante un periodo de 5 años, de las cuales 836 (12,3%) tenían EAP asintomática y 593 (8,7%) sintomática. Fallecieron 19,5 de los pacientes sin EAP, 41,7 con EAP asintomática y 53 con EAP sintomática por cada 1000 pacientes-año. El riesgo en pacientes sintomáticos estuvo asociado con el combinado mortalidad total y eventos CV (que incluían IAM, revascularización coronaria, ictus, revascularización de carótidas o patología vascular periférica en miembros inferiores) con una *Hazard Ratio* (HR)= 1,48; IC 95%: 1,21-1,80, pero no con la mortalidad total exclusivamente, mortalidad total e IAM e ictus, eventos CV, ni eventos cerebrovasculares. Al comparar los pacientes sin EAP con aquellos que tenían EAP asintomática éstos tenían un mayor riesgo (HR=1,81; IC

95%:1,53-2,14) y este riesgo era mayor aún con los pacientes con EAP sintomática (HR=2,66; IC 95%: 2,25-3,15). También estaba incrementado el riesgo de muerte prematura en el caso de los pacientes con EAP asintomática (HR=1,89; IC 95%: 1,53-2,14) y en mayor medida en los pacientes con EAP sintomática (HR=2,66; IC 95%: 2,25-3,15).

En cuanto a los eventos cerebrovasculares, la relación fue menor (HR=1,45; IC 95%: 1,06-1,98), incluyendo ictus isquémicos y hemorrágicos, respecto a los eventos CV (HR= 1,89; IC 95%: 1,56-2,28). Cuanto mayor era el descenso del ITB, mayor era el incremento del RCV. Así, los pacientes con un ITB <0,5 tenían 6 veces más riesgo de padecer eventos, riesgo que se mantenía independiente después de ajustar por otros FRCV (HR= 4,5; IC 95%: 3,57-6,05). Después de ajustar por los principales FRCV se apreció una asociación fuerte e independiente del ITB bajo con el combinado la mortalidad total y eventos CV (HR= 2,17; IC 95%: 1,90-2,48).

*Hasen et al*<sup>82</sup> han demostrado recientemente que un ITB disminuido se ha asociado con mayor mortalidad cardiovascular (RR= 2,57; IC 95%: 1,50-4,40) y mortalidad por todas las causas (RR= 2,02; IC 95%: 1,47-2,76) independientemente de tener como FR asociado la diabetes.

Aunque el riesgo de eventos cerebrovasculares es menor que el de episodios cardiovasculares, como ha quedado reflejado en un estudio anterior<sup>84</sup>, parece que sí está relacionado un ITB con el ictus, como demuestran *Meves et al*<sup>83</sup> en cuyo estudio el riesgo de ictus, exceptuando el hemorrágico, era el doble para el total de ictus y el triple en el caso de los ictus fatales. Los resultados obtenidos fueron: HR= 1,6 (IC 95%: 1,1-1,2) para todos los ictus, HR=1,7 (IC 95%: 1,2-2,5) para los ictus isquémicos, HR=0,7 (IC 95%: 0,2-2,2) para los ictus hemorrágicos, HR=2,5 (IC 95%: 1,2-5,2) para los ictus fatales y 1,4 (IC 95%: 0,9-2,1) para los ictus no fatales. Resultados concordantes con los obtenidos por

*Diehm et al.* En ambos casos el riesgo de ictus fue mayor a medida que disminuía el ITB.

En lo referente a la EAC en el estudio ARIC, tras seguir a 12.186 sujetos de raza blanca y afroamericanos durante 13,1 años, se observó que tuvieron eventos coronarios, incluyendo fatales y no fatales, 964 participantes. Los pacientes de raza blanca con un ITB inferior a 0,9 tuvieron una HR ajustada por la edad de 2,81 (IC 95%: 1,77-4,45) en varones y HR=2,05 (IC 95%: 1,20-3,53) en mujeres, mientras que en los afroamericanos fue de 4,86 (IC 95 %: 2,76-8,47) en varones y 2,34 (IC 95 %: 1,26-4,35) en mujeres. El riesgo de enfermedad coronaria se elevaba exponencialmente con la disminución del ITB. De este modo, por cada descenso de 0,10 del ITB se incrementa un 25% el riesgo de enfermedad coronaria en varones y un 20% en mujeres de raza blanca y en afroamericanos un 34% en varones y 32% en mujeres<sup>84</sup>.

En relación con la progresión de la aterosclerosis coronaria, *Hussein et al*<sup>85</sup> han valorado recientemente mediante técnica de imagen de ultrasonidos intravasculares (IVUS) la carga de aterosclerosis coronaria en pacientes con CI asociada o no a la presencia de EAP medida por el ITB. Los pacientes afectados de EAP presentaban un mayor porcentaje en el volumen de la placa de ateroma respecto a los que no presentaban EAP ( $40,4 \pm 9,2\%$  vs  $38,5 \pm 9,1\%$ ,  $p=0,002$ ), y porcentaje de pacientes en cuyas imágenes se encontraron calcio ( $35,1 \pm 26,2\%$  vs  $29,6\% \pm 24,2\%$ ,  $p=0,002$ ), en asociación con un menor volumen de la luz de los vasos ( $275,7 \pm 101,6 \text{ mm}^3$  vs.  $301,4 \pm 110,3 \text{ mm}^3$ ,  $p < 0,001$ ) y el volumen de la pared de los vasos ( $467,7 \pm 166,8 \text{ mm}^3$  vs.  $492,9 \pm 169,8 \text{ mm}^3$ ,  $p = 0,01$ ). En varias evaluaciones, los pacientes con EAP tuvieron una mayor progresión del volumen de la placa de ateroma ( $+0,58 \pm 0,8\%$  vs.  $+0,23 \pm 0,3\%$ ,  $p = 0,009$ ) y un total del volumen de la placa ( $-0,17 \pm 2,69 \text{ mm}^3$  vs.  $-2,05 \pm 2,15 \text{ mm}^3$ ,  $p = 0,03$ ) y experimentaron un mayor número de eventos cardiovasculares ( $26,3\%$  vs.  $19,8\%$ ,  $p = 0,03$ ). En los pacientes con EAP y sin ella, respectivamente, disminuyeron los niveles de cLDL a menos de 70 mg/dl, lo que se asoció con una menor

progresión del porcentaje del volumen de la placa de ateroma ( $+0,16 \pm 0,27\%$  vs.  $+0,76 \pm 0,20\%$ ,  $p = 0,04$ ; y  $+0,05 \pm 0,14\%$  vs.  $+0,29 \pm 0,13\%$ ,  $p < 0,001$ ) y volumen total de la placa de ateroma ( $-0,03 \pm 1,9 \text{ mm}^3$  vs.  $+1,0 \pm 1,4 \text{ mm}^3$ ,  $p = 0,04$ ; y  $-3,3 \pm 1,1 \text{ mm}^3$  vs.  $1,6 \pm 1,0 \text{ mm}^3$ ,  $p < 0,001$ ). Se concluye que los pacientes con enfermedad arterial coronaria afectados de EAP ocultan una carga de aterosclerosis con una mayor extensión y calcificación coronaria, remodelado arterial estenosante, y una mayor progresión de la enfermedad. Estos cambios pueden contribuir a la presentación de efectos adversos CV, y que la disminución de las cifras de cLDL beneficia a todos los pacientes, precisando una reducción más intensiva en los pacientes con EAP.

Por tanto, parece que la EAP se encuentra asociada a FRCV clásicos, al desarrollo de la aterosclerosis en otros lechos vasculares y asociada a una mayor morbimortalidad. No obstante, en España son escasos los estudios que procediendo de una selección aleatoria de la muestra, hayan valorado la relación de la EAP con los FRCV clásicos y la mortalidad.

## **2 Justificación, hipótesis y objetivos**

### **2.1 Justificación**

No ofrece ninguna duda que las ECV que tienen como base la aterosclerosis constituyen la primera causa de mortalidad en España y en el resto de países del mundo, representando con ello un significativo problema de salud pública, ya que son una importante causa de ingresos hospitalarios y de disminución de la productividad de quienes las sufren, generando un alto coste económico.

La prevención de la ECV ha recorrido un largo y fructífero camino, identificando aquellos FRCV que la aceleran, pero aún continúa la búsqueda de los FRCV que ayuden a predecir mejor la ECV. Tan importante o más que el conocimiento de estos FRCV es la detección de la enfermedad aterosclerótica en cualquier lecho vascular, ya que clasificaría a los pacientes en pacientes de muy alto riesgo y el control de los FRCV asociados alcanzaría unos límites más exigentes, como si de prevención secundaria se tratase. En este sentido, la determinación del ITB se ha considerado una técnica asequible y de realización no compleja. Un ITB patológico ( $<0,9$  o mayor de  $1,4$ ) se ha asociado a morbimortalidad tanto de causa cardiovascular como por todas las causas. Aunque son varios los estudios que han valorado esta asociación, no es frecuente que las muestras estudiadas hayan sido extraídas de forma aleatoria de la población general. De ahí que las hipótesis y objetivos del presente estudio hayan sido las siguientes.

## **2.2 Hipótesis**

### Hipótesis nula

Un valor patológico del ITB no es predictor de mortalidad por todas las causas ni de la combinación morbilidad CV y mortalidad, tanto CV como por todas las causas, en una muestra de mujeres y varones libre de eventos CV procedente de población general.

El ITB patológico no se relaciona con la presencia de otros FRCV establecidos en la población general.

### Hipótesis alternativa

El ITB patológico es predictor de mortalidad por todas las causas en una muestra de mujeres y varones procedentes de la población general y de la combinación morbilidad CV y mortalidad, tanto CV como por todas las causas en la misma muestra.

El ITB patológico se asocia a otros FRCV establecidos en la población general.

## **2.3 Objetivos**

### Objetivo principal

Valorar el significado pronóstico de los niveles bajos de ITB en la mortalidad por todas las causas y en el combinado morbilidad CV y mortalidad, tanto CV como por todas las causas, en una muestra de mujeres y varones libre de eventos, de origen poblacional, tras 10,7 años de seguimiento.

### Objetivos secundarios

Conocer la distribución del ITB por edad y género en una muestra de origen poblacional.

Describir la relación entre los niveles de ITB patológico y los principales factores de riesgo cardiovascular en la muestra citada.

Evaluar la asociación entre los niveles de ITB patológico y otras variables sociodemográficas en la misma muestra.

### **3 Material y métodos**

#### **3.1 Tipo de estudio**

El estudio se realizó en la provincia de Albacete. Se trata de un estudio observacional, longitudinal y prospectivo sin intervención, es decir, un estudio de cohortes.

#### **3.2 Período del estudio**

La cohorte fue valorada en dos ocasiones: el primer corte se estudió entre los años 1992-1994 y el segundo entre los años 2004-2006.

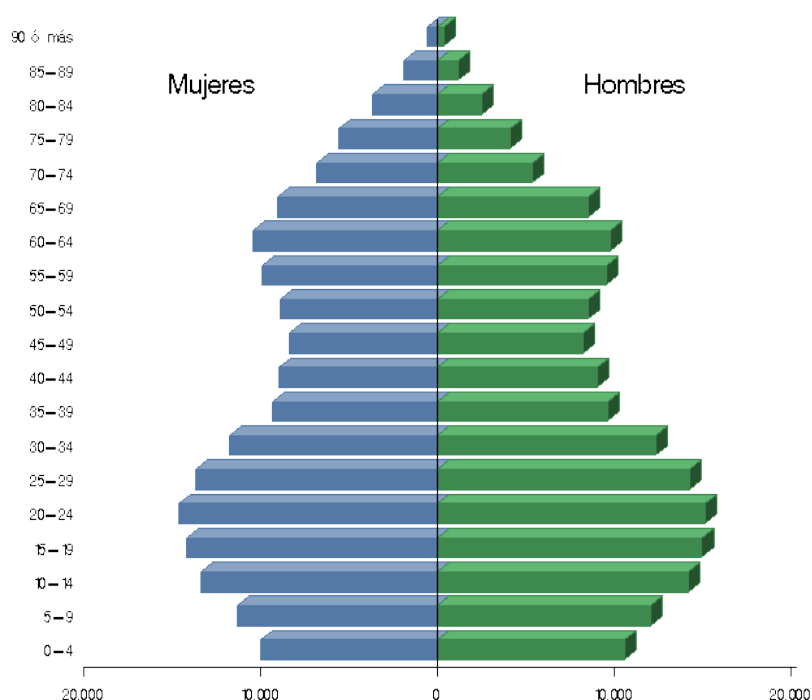
#### **3.3 Población**

La población de la que procede la muestra fueron los habitantes de la provincia de Albacete con una edad igual o mayor de 18 años censados en el año 1991. En este año la población en la provincia de Albacete fue de 342.677 habitantes; la densidad de población de 23 habitantes por km<sup>2</sup>, inferior a la del resto del país que estaba en torno a 77 habitantes por km<sup>2</sup>. La provincia de Albacete contaba con cinco núcleos principales de población, el mayor era Albacete ciudad, que en ese momento tenía 103.023 habitantes, el 30,1% de la provincia; los otros cuatro núcleos eran Hellín, Almansa, Villarrobledo y La Roda. Entre estas 5 ciudades se encontraba el 61,5% de la población.

El índice de envejecimiento fue del 64%, en concordancia con el resto del país que fue del 65%. La pirámide de población era similar a la nacional, más ancha en las edades más jóvenes que en la base, en relación con el descenso de la natalidad y un descenso entre los 35 y 55 años, es decir se trata de una pirámide de tipo regresivo. En la distribución por género predominaba ligeramente las mujeres sobre los

hombres (50,3% de mujeres y 49,6% de hombres). Si se divide en grandes grupos de edad, el 50,26% de la población se encontraba entre los 18 y los 44 años, un 27% entre los 45 y los 65 años y un 19,4% tenían una edad igual o superior a 65 años. La figura 1 muestra esta distribución<sup>86</sup>.

Figura 1. Pirámide poblacional de Albacete en 1991 (Tomada del INE)



### 3.4 Muestra

#### 3.4.1 Cálculo del tamaño de la muestra

El tamaño muestral utilizado en el primer examen, se calculó teniendo en cuenta la prevalencia de la arteriopatía periférica en miembros inferiores (1,4%) observada en un estudio realizado con anterioridad en la población asistida en el Centro de Salud Zona III de Albacete. Dicha prevalencia fue la menor de las observadas en las patologías y factores de riesgo cardiovascular estudiados, de una muestra



de 970 historias clínicas<sup>87</sup>. Teniendo en cuenta una probabilidad de error alfa de 0,05, una precisión de 0,005 y con un intervalo de confianza entre el 1,9 y 0,9, el tamaño de la muestra calculado fue de 2121 individuos.

Como el tamaño de la muestra inicial se calculó en basado en una proporción esperada de arteriopatía periférica, posteriormente se calculó la potencia en este estudio de cohortes. Asumiendo una confianza del 95%, una proporción esperada de censura del 80%, una proporción de exposición del 10% y una HR de 2,6, se calculó la potencia para contrastar un HR diferente de 1. El valor obtenido de la potencia fue del 82,29%.

### 3.4.2 Selección de la muestra

Cuando se seleccionó la muestra se realizó un muestreo estratificado y bietápico, con etapas proporcionales al tamaño de la población que contienen. Primero se estratificó en grupos, atendiendo al tamaño de las poblaciones de residencia. Seguidamente se exponen las características de cada estrato:

Estrato	Tamaño poblacional	Porcentaje
N	Población total (339.268)	100
A	Albacete ciudad	39,7
C	Más de 10.000 habitantes	23,3
F	Entre 2001 y 10.000 habitantes	20,8
I	Entre 501 y 2000 habitantes	14,5
L	Menos de 501 habitantes	1,7

Una vez estratificada la muestra, en una primera etapa se seleccionaron las poblaciones a estudiar en cada estrato. Para esto se utilizó la técnica por conglomerados: cada núcleo de población dentro de un estrato se consideró un conglomerado. Posteriormente, en una segunda etapa, se seleccionó la muestra de cada población mediante muestreo sistemático aleatorio simple.

A continuación se exponen las características de selección de los conglomerados dentro de cada estrato.

Estrato "A" (Albacete ciudad):

Población acumulada: 134.584 habitantes.

Muestra: 843.

Estrato "C" (poblaciones de más de 10.000 habitantes):

Conglomerados  $M=4$ .

Población acumulada: 78.890 habitantes.

Intervalo de sección ( $m=2$ );  $I=78.890/2= 39.445$  habitantes.

Cálculo de R (número aleatorio entre 1 y 39.445):  $R=10.312$ .

$m1= R+I=$  Almansa. Muestra: 247.

$m2= R+2I=$  La Roda. Muestra: 246.

Estrato "F" (poblaciones de entre 2001 y 10.000 habitantes):

Conglomerados  $M=20$ .

Población acumulada: 70.569 habitantes.

Intervalo de sección ( $m=5$ );  $I=70.569/5= 10.018$  habitantes.

Cálculo de R:  $R= 10.018$

$m1= 10.018$

$m2= 24.131$

$m3= 38.244$

$m4= 52.357$

$m5= 66.470$

Estrato "I" (poblaciones entre 501 y 2.000 habitantes):

Conglomerados  $M=47$ .

Población acumulada: 49.356 habitantes.

Intervalo de sección ( $m=11$ );  $I=49.356/11= 4.486$   
habitantes.

Cálculo de R:  $R= 218$

$m_1= 218$

$m_2= 4.704$

$m_3= 9.190$

$m_4= 13.673$

$m_5= 18.162$

$m_6= 22.648$

$m_7= 27.134$

$m_8= 31.620$

$m_9= 36.106$

$m_{10}= 40.592$

$m_{11}= 45.078$

Estrato "L" (poblaciones de menos de 501 habitantes):

Conglomerados  $M=17$ .

Población acumulada: 5.329 habitantes.

Intervalo de sección ( $m=3$ );  $I=5.329/3= 1.776$  habitantes.

Cálculo de R:  $R= 218$ .

$m_1= 868$

$m_2= 2.644$

$m_3= 4.420$

A continuación, en las tablas I a V, se exponen los municipios incluidos en cada estrato, el número de habitantes y la población acumulada. Asimismo, se especifica la muestra definitiva seleccionada en cada población.

**Tabla I. Estrato poblacional "A".**

Municipios	Habitantes	Población acumulada	Muestra	Porcentaje <sup>(*)</sup>
Albacete capital	134.584	134.584	843	39,73

\* Porcentaje que representa el estrato en relación al total de la provincia.

**Tabla II. Estrato poblacional "C".**

Municipios	Habitantes	Población acumulada	Muestra	Porcentaje <sup>(*)</sup>
Almansa	22.373	22.373	247	23,29
Hellín	23.261	45.634	0	
La Roda	12.900	58.534	246	
Villarrobledo	20.356	78.890	0	

\* Porcentaje que representa el estrato en relación al total de la provincia.

**Tabla III. Estrato poblacional "F".**

Municipios	Habitantes	Población acumulada	Muestra	Porcentaje <sup>(*)</sup>
Alcaraz	2.087	2.087	0	20,83
Alpera	2.226	4.313	0	
Balazote	2.077	6.390	0	
El Bonillo	3.254	9.644	0	
Casas Ibáñez	3.822	13.466	88	
Caudete	7.763	21.229	0	
Chinchilla	3.319	24.548	88	
Elche de la Sierra	3.775	28.323	0	
Fuenteálamo	2.302	30.625	0	
La Gineta	2.123	32.748	0	
Madrigueras	4.304	37.052	0	
Montealegre del Castillo	2.193	39.254	88	
Munera	3.842	43.087	0	
Ontur	2.372	45.459	0	
Ossa de Montiel	2.594	48.053	0	
Tarazona de la Mancha	5.726	53.779	89	
Tobarra	7.187	60.966	0	
Valdeganga	2.057	63.023	0	
Villamalea	3.275	66.298	0	
Yeste	4.271	70.569	89	

\* Porcentaje que representa el estrato en relación al total de la provincia.

**Tabla IV. Estrato poblacional "I".**

Municipios	Habitantes	Población acumulada	Muestra	Porcentaje <sup>(*)</sup>
Abengibre	1.048	1.048	28	14,6
Alatoz	713	1.761	0	
Albatana	899	2.660	0	
Alborea	735	3.395	0	
Alcadozo	750	4.145	0	
Alcalá del Júcar	1.069	5.214	28	
Ayna	1.025	6.239	0	
El Balletero	613	6.852	0	
Barrax	1.911	8.763	0	
Bienservida	872	9.635	28	
Bogarra	1.425	11.060	0	
Bonete	1.253	12.313	0	
Carcelén	746	13.053	0	
Casas de Juan Núñez	1.204	14.263	28	
Casas de Lázaro	518	14.718	0	
Casas de Ves	1.027	15.808	0	
Cenizate	1003	16.811	0	
Férez	780	17.591	0	
Fuentealbilla	1.825	19.416	28	
Higueruela	1.288	10.704	0	
Hoya Gonzalo	739	21.443	0	
Jorquera	691	22.134	0	
Letur	1.295	23.429	28	
Lezuza	1.929	25.358	0	
Liétor	1.738	27.096	0	
Mahora	1.343	28.439	28	
Minaya	1.915	30.354	0	
Molinicos	1.613	31.967	0	
Navas de Jorquera	597	32.564	28	
Nerpio	1.972	34.536	0	
Paterna	565	35.101	0	
Peñas de San Pedro	1.258	36.359	0	
Pétrola	1.052	37.411	28	
Povedilla	755	38.166	0	
Pozohondo	1.823	39.989	0	
Pozuelo	662	40.651	0	
Riópar	1.282	41.993	28	
Salobre	638	42.571	0	
San Pedro	1.324	43.895	0	
Socovos	1.982	45.877	29	
Villalgordo del Júcar	1.213	47.090	0	
Villapalacios	990	48.080	0	
Villaverde de Guadalimar	656	48.736	0	
Viveros	620	49.356	0	

\* Porcentaje que representa el estrato en relación al total de la provincia.

**Tabla V. Estrato poblacional "L".**

Municipios	Habitantes	Población acumulada	Muestra	Porcentaje <sup>(*)</sup>
Balsa de Ves	199	199	0	1,6
Corral Rubio	452	651	0	
Cotillas	274	925	11	
Fuensanta	407	1.332	0	
Golosalvo	119	1.451	0	
La Herrera	443	1.894	0	
El Masegoso	160	2.054	0	
Montalvos	85	2.139	0	
Motilleja	475	2.614	0	
Peñascosa	417	3.031	11	
Pozolorente	477	3.508	0	
La Recueja	381	3.889	0	
El Robledo	410	4.299	0	
Vianos	473	4.772	0	
Villa de Ves	49	4.821	0	
Villatoya	208	5.029	11	
Villavaliante	300	5.329	0	

\* Porcentaje que representa el estrato en relación al total de la provincia.

### 3.4.3 Selección y captación de los participantes

La selección de pacientes fue realizada de manera aleatoria como se ha comentado anteriormente.

Para captar a los participantes se les enviaba una carta por correo postal. Unos 15 días antes a la fecha prevista para la entrevista se les enviaba la primera carta, en la que se explicaba el objetivo del estudio y su desarrollo. Posteriormente se citaba a los individuos en su centro de salud o su consultorio. Esta cita podía cambiarse mediante contacto telefónico, llamando al teléfono que previamente se le había facilitado en la primera carta.

La semana previa a la visita, se enviaba una segunda carta, recordando la fecha de la cita y donde se les explicaba resumidamente en qué consistía el estudio y el reconocimiento que se les iba hacer. De

nuevo se les facilitaba un teléfono de contacto por si no les fuera posible asistir a la cita.

A los individuos que no acudieron a la cita ni contactaron telefónicamente se les remitió una tarjeta franqueada para valorar si querían participar en el estudio; en caso afirmativo podían proporcionar un teléfono de contacto para concertar una nueva cita.

En el segundo examen la captación fue similar, la diferencia fue que no se envió la tarjeta franqueada a los que no acudieron, sino que se contactó telefónicamente con ellos para confirmar si deseaban participar en el estudio.

#### **3.4.4 Criterios de inclusión y de exclusión**

Los criterios de inclusión en el estudio fueron ser mayores de 18 años y residentes en la provincia de Albacete.

No existió ningún criterio de exclusión.

### **3.5 Recogida de información y variables**

#### **3.5.1 Recogida de la información**

La información del presente estudio se recogió en los Centros de Salud de la provincia de Albacete a los que estaban adscritos los individuos que fueron seleccionados tras la aleatorización.

Previamente fue solicitada autorización para la recogida de datos a la Dirección Provincial del INSALUD y la Delegación Provincial de Sanidad de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha para el primer examen, y posteriormente al Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM) para el segundo examen, que dieron su aprobación para la realización del estudio.

Los Centros de Salud seleccionados fueron informados sobre la realización del estudio antes de ser citados los individuos que participaron en éste.

La información fue recogida por entrevistadores pertenecientes al Grupo de Enfermedades Vasculares de Albacete (GEVA). Para ello se unificaron los criterios de recogida de datos y de las técnicas exploratorias realizadas, con el fin de reducir el sesgo interobservador.

En el primer examen, dos a cuatro miembros del grupo se desplazaron a los Centros de Salud y Consultorios Locales, los cuales realizaron la encuesta, exploración física y pruebas complementarias acordadas por el grupo en esa cita. La analítica fue realizada al día siguiente.

El segundo examen fue realizado por tres miembros del grupo, los cuales, después de acordar los criterios de exploración y recogida de datos específicamente relacionados con la morbilidad y mortalidad sucedida en ese período, fueron evaluados ante expertos que simulaban ser participantes en el estudio. Tanto la exploración física como la recogida de datos se realizó en el mismo acto y el análisis de variables bioquímicas al día siguiente.

### **3.5.2 Variables**

Las variables registradas y analizadas fueron las siguientes:

#### Primer examen:

En un primer momento se registraron los datos sociodemográficos (fecha de nacimiento y género), antecedentes familiares de cardiopatía isquémica (CI), antecedentes personales de CI, arteriopatía periférica (AP), accidente cerebro vascular (ACV) y enfermedad cardiovascular en su conjunto (ECV), hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), hipercolesterolemia, hábito tabáquico y obesidad; y variables clínicas:



peso, talla, índice de masa corporal (IMC), presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), glucemia, niveles de colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), colesterol no HDL, triglicéridos e índice tobillo brazo (ITB). También se realizó un electrocardiograma (ECG).

**Edad:** Se calculó desde la fecha de nacimiento hasta el momento del examen, expresada en años.

**Género:** definido como hombre o mujer.

**Antecedentes familiares de CI temprana:** Se consideró que los participantes tienen positivos los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular temprana, cuando algún familiar directo de los mismos ha sufrido un evento antes de los 55 años si el familiar era varón y antes de los 65 si el pariente era mujer<sup>88,89</sup>.

**Antecedentes personales:**

- **Cardiopatía isquémica.** En la recogida de esta variable y sus subdivisiones, se tuvieron de referencia las recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología<sup>90</sup>; y en el caso de los grados de angor estable se siguieron las recomendaciones de la *Canadian Cardiovascular Society*<sup>91</sup>.

Así se consideró que un participante presentaba antecedentes de cardiopatía isquémica cuando se daba alguna de las siguientes circunstancias:

- Angor grado I. Cuando la actividad física habitual, como caminar o subir escaleras, no causa dolor. El dolor aparece con los esfuerzos intensos, rápidos o duraderos.

- Angor grado II. En este caso existía una ligera limitación de la actividad. El dolor aparece mientras camina, sube escaleras, después de

las comidas, en tiempo frío, con viento, en situación de estrés emocional o dentro de la primera hora tras levantarse por la mañana. También aparecía al caminar tres manzanas o subir más de un piso de escaleras, a paso normal y en condiciones normales.

- Angor grado III. Aquí existe una limitación importante de la actividad física. Aparece dolor al caminar una o dos manzanas en terreno llano o subir un piso de escaleras a paso normal y en condiciones normales.

- Angor grado IV. Incapacidad para realizar cualquier actividad física sin que aparezca dolor.

- Angor de Prinzmetal. El cual debía estar documentado con un informe clínico que incluyera descripción del electrocardiograma durante la crisis o demostración mediante *Holter*.

- Angor inestable. Incluye todos los episodios de angor no encuadrables en los procesos anteriores.

- Infarto de miocardio (IAM). Documentado mediante informe clínico o que el ECG basal permitiera su localización de manera inequívoca.

Se hizo distinción entre portador de cardiopatía isquémica en general, para aquéllos en los que estuviese documentado con informe clínico, y portador de cardiopatía isquémica asintomático, a aquéllos en los que, sin existir el dato en la anamnesis, se pudiera detectar de manera inequívoca un infarto en fase crónica en el ECG: q con criterios de necrosis, presencia de R donde no debía haberla o ausencia de crecimiento de r no explicable por otras causas<sup>92</sup>.

**Arteriopatía periférica.** Para la recogida de datos se usó la clasificación clínica de *La Fontaine modificada*<sup>93</sup>. El primer estadio se excluyó por su imprecisión conceptual y a la posibilidad de que otra patología sea la responsable de los signos y síntomas que lo definen.

**Patología vascular cerebral.** Dentro de este grupo se incluyeron los siguientes eventos:

- Accidente cerebrovascular. Entendido como un déficit neurológico permanente y objetivable.
- Déficit neurológico isquémico reversible (DNIR). Para clasificarlos dentro de este apartado era necesaria documentación clínica que nos permitiera confirmar que existieron síntomas neurológicos que se prolongaron más de 24 horas y se resolvieron completamente con cierta rapidez.
- Ataque isquémico transitorio (AIT). Para considerar este episodio se debía disponer de documentación clínica que demostrara que había existido un déficit neurológico de menos de 24 horas de evolución y con resolución completa de los síntomas<sup>94</sup>.

**Antecedentes de HTA, DM y dislipidemia.** Se recogieron según el registro del diagnóstico en la historia clínica y/o prescripción de tratamiento farmacológico cuando estaba indicado.

**Medidas antropométricas.** Se incluyeron peso, talla, IMC y presión arterial.

- Peso: medido con las básculas calibradas de los Centros de Salud y Consultorios Locales y expresado en kilogramos (kg). Las básculas tenían un rango entre 0,1 y 150 Kg y una precisión de 100 gramos. Los individuos fueron pesados en ropa interior y descalzos, colocados en el centro de la báscula, de espaldas al registro de la medida y sin que tuvieran contacto con ningún objeto o superficie.

- Talla: fue registrada en centímetros (cm) y se valoró con un tallímetro portador de un plano triangular en que se apoya en la cabeza, con un rango entre 1-200 cm y una precisión de 1 mm. Los participantes se midieron descalzos, en bipedestación, con la cabeza alineada siguiendo la línea tragocomisural, y con los talones, glúteos, parte alta de

la espalda y región occipital en contacto con el plano vertical del tallímetro.

- Índice de Masa Corporal (IMC): el cual fue calculado dividiendo el peso en kg por la altura en metros al cuadrado ( $\text{kg/m}^2$ ).

**Presión arterial.** Fue expresada en milímetros de mercurio (mmHg). Para su medida se siguieron las pautas recomendadas en el Consenso para el control de la hipertensión arterial en España, publicado en 1990 por el Ministerio de Sanidad y Consumo<sup>95</sup>. A continuación se detallan los principales aspectos:

- Equipo. Constaba de esfigmomanómetro de columna de mercurio con menisco claramente visible y comprobación de su permanencia a cero antes del inicio del inflado y estetoscopio. El manguito utilizado medía 35 cm y la cámara 12,5 cm. Si el perímetro del brazo era superior al 80%, se utilizó el manguito de obesos. El dispositivo de inflado-desinflado se hizo con válvula de liberación controlada que permitía descender 2 mm de Hg por cada segundo o latido cardíaco.

- Procedimiento. En primer lugar se explicaba al individuo la técnica de medida. Este debía estar correctamente sentado, con el brazo apoyado y horizontal con el manguito a la altura del corazón. La medida no fue realizada antes de 3 minutos de su llegada. El manguito fue colocado sobre el brazo libre de ropa y el borde de la cámara hinchable 2-3 cm por encima de la fosa antecubital. El manómetro se puso en posición vertical, a la altura de los ojos del observador y a una distancia no superior a un metro. Para el cálculo de la presión de inflado, se midió previamente la presión de pulso radial, realizando un inflado 30 mm de Hg superior a la misma. El estetoscopio se colocó sobre la máxima pulsación humeral sin tocar el manguito. Se consideró presión arterial sistólica –PAS- a la presión que coincidía con el primer ruido de *Korotkoff* seguido al menos de otros dos sincrónicos con el pulso. Para la presión arterial diastólica –PAD- se utilizó el quinto ruido (primer silencio); cuando no fue posible se midió en la fase 4 (o cambio de tonalidad). Las mediciones se

realizaron con una separación de entre 3 y 5 minutos entre ambas medidas, utilizándose la menor de ellas. La primera se hizo en ambos brazos y si se encontraban diferencias la segunda medición se realizó en el brazo que tenía la cifra más alta.

Para minimizar las diferencias interobservador, todos los observadores fueron evaluados con un test de validación antes y después de realizar el trabajo de campo.

**Electrocardiograma (ECG).** Se realizó un ECG estándar de 12 derivaciones. Fueron medidas la frecuencia cardíaca, el eje eléctrico, los espacios y los intervalos clásicos. Fueron evaluados también infartos y sus localizaciones, arritmias y presencia de hipertrofia ventricular izquierda.

### **Variables analíticas**

Todas las muestras fueron analizadas en el mismo laboratorio. Los participantes acudieron al análisis tras un ayuno de 10-12 horas y se determinaron los parámetros expuestos a continuación:

- Glucemia. Fue realizada mediante determinación enzimática, por glucosa oxidasa, en un analizador Cobas Mira (Roche). La glucosa presente en las muestras se valoró por medio de una reacción que se describe brevemente: mediante glucosa oxidasa se transformaba en ácido glucurónico + agua oxigenada + fenol + amino 4 antipirina; a través de peroxidasa, pasaban a quinoneimina + 4 agua. Se utilizó suero para la muestra y el reactivo era glucosa enzimática PAP de Biomerieux. El valor se expresa en mg/dL.
- Colesterol total. Se realizó mediante determinación enzimática en un analizador Cobas Mira (Roche). La reacción utilizada fue la siguiente: colesterol esterificado mediante colesterol esterasa se transformaba en colesterol + ácidos grasos; colesterol, mediante colesterol oxidasa, pasaban a colestén-4,  $\alpha$ -3 + agua oxigenada; 2 agua oxigenada + fenol + amino 4 antipirina por acción de una

peroxidasa pasaban a quinoneimina + 4 agua. Se utilizó suero como muestra y como reactivo el colesterol enzimático PAP de Biomerieux. El valor se expresa en mg/dL.

- Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Fue realizado mediante la técnica basada en la precipitación con ácido fosfotungstico y cloruro de magnesio en un analizador Cobas Mira (Roche). Se realizaba la precipitación de las lipoproteínas de baja densidad con las sustancias mencionadas; tras centrifugación, en el sobrenadante permanecían las lipoproteínas de alta densidad. La determinación del cHDL se realizaba con la misma técnica que el colesterol total. Como muestra se utilizó suero y como reactivo el cHDL de Roche para la precipitación y el colesterol enzimático PAP para la valoración de los niveles. El valor se expresa en mg/dl.

- Triglicéridos. Se realizó con determinación enzimática en un analizador Cobas Mira (Roche). Expresado en mg/dL.

**Obesidad.** Se clasificó basada en el IMC en los siguientes grupos:<sup>96</sup>

- Normopeso: IMC menor de 25 kg/m<sup>2</sup>.
- Sobrepeso: si el IMC está entre 25 y 29,9 kg/m<sup>2</sup>.
- Obesidad: si el IMC es mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup>.

**Índice tobillo-brazo.** La medición del ITB se realizó con un equipo *doppler* portátil, el cual se usó para medir la presión arterial en los miembros inferiores. El valor del ITB fue obtenido por médicos entrenados de la unidad de cirugía vascular del Hospital General de Albacete. El paciente debía estar en decúbito supino y los pies descubiertos. La presión arterial del miembro inferior fue medida con un *doppler* portátil modelo ES-1000 SPM, aplicando la sonda de *doppler* en un ángulo de aproximadamente 60 grados en la dirección del flujo de la sangre en la arterial tibial anterior o tibial posterior. El manguito del aparato fue inflado rápidamente en cada tobillo (derecho tibial posterior y pedia e izquierdo tibial posterior y pedia) sobre 30 mmHg de la presión arterial sistólica y seguidamente se descendía a una velocidad de 2 mmHg por segundo

hasta la aparición del primer ruido audible que indica la presión arterial sistólica.

La presión arterial fue medida en ambos brazos y en consenso con las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas. Las medidas fueron realizadas 2 veces dejando entre 3 a 5 minutos entre cada toma y se utilizó la más alta para la realización de los cálculos del ITB.

El ITB se calculó separadamente para cada pierna, dividiendo la más alta de las dos presiones sistólicas del tobillo (pedia o tibial posterior) por la más alta presión arterial sistólica en el brazo. Se consideró que el individuo padecía enfermedad arterial periférica si cualquiera de los ITB calculados en cada pierna era menor de 0,9.

Todas las variables fueron anotadas en un cuaderno de recogida de datos (CRD)<sup>97</sup>.

### Segundo examen:

En el segundo examen (2004-2006) se realizó una entrevista estructurada, exploración física donde se registraron las medidas antropométricas, medida de la presión arterial y realización de un ECG y a la mañana siguiente, extracción de sangre para análisis de los parámetros bioquímicos.

Para los fines de nuestro estudio se describen a continuación las variables de desenlace necesarias (episodios) para responder a las hipótesis planteadas:

Eventos que ocurrieron después del primer examen por primera vez y hasta la finalización del estudio: angor de cualquier tipo, infarto de miocardio, accidente vascular cerebral y arteriopatía periférica, los cuales debían estar documentados clínicamente de manera inequívoca, similar al primer examen.

En el caso de que el episodio fuera fallecimiento por ECV, se anotaron todos aquéllos en los que en el certificado de defunción se especificaba como causa de muerte un evento cardiovascular, exceptuando aquéllos en los que la causa fundamental fuera discordante o insuficiente para explicar la defunción por sí misma. Cuando había dudas se consultaban las historias clínicas tanto hospitalarias como de atención primaria.

### 3.6 Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se ha realizado con el programa SPSS, versión 15.0.

Después de la ordenación y depurado de las variables en el programa informático, las variables cuantitativas se presentaron como media y desviación estándar, las cualitativas como valor exacto y porcentaje. Se ha comprobado el cumplimiento de los supuestos de normalidad mediante la aplicación de las pruebas de *Kolmogorov Smirnov* o de *Saphiro Wilks*. Para la comparación de proporciones se ha utilizado la prueba de *ji* al cuadrado; la tendencia lineal entre los grupos se ha valorado con la prueba de *Mantel-Haenszel*. En las variables cuantitativas, la comparación de dos medias se ha calculado mediante la prueba *t* de *Student*; en el caso de más de dos medias se ha utilizado el análisis de la varianza de una vía, empleando el contraste *a posteriori* de *Scheffé* cuando las varianzas entre los grupos eran homogéneas. Cuando no se cumplían los criterios de normalidad y homocedasticidad se ha utilizado la prueba de *Kruskal-Wallis* y la prueba de *Games-Howell* como contraste *a posteriori*. La relación del ITB con los principales episodios sucedidos se ha calculado mediante riesgos relativos (RR) crudos, valorando si estos episodios ocurren más en el grupo de expuestos (ITB < 0,9) que en el de no expuestos (ITB ≥ 0,9). Igualmente se ha calculado en el género por



separado, considerando a los hombres como expuestos y a las mujeres como el valor de referencia.

El análisis de la influencia del ITB sobre la mortalidad por todas las causas y episodios CV como primer evento sucedido durante el período de seguimiento, se ha realizado mediante regresión de Cox, tras comprobar el cumplimiento de la proporcionalidad de los riesgos instantáneos. Se ha ajustado por las variables que podían producir confusión y que constituían una buena justificación teórica: edad, sexo, consumo de tabaco, HTA, DM, obesidad, hipercolesterolemia y cociente cHDL/triglicéridos.

Se ha considerado significativo en todo el análisis un valor de  $p \leq 0,05$ .

### **3.7 Aspectos éticos**

El estudio se realizó teniendo en cuenta la declaración de *Helsinki* y sus modificaciones <sup>98</sup>. El tratamiento de los datos de carácter personal ha sido realizado conforme a la legislación vigente en cada momento.

Todos los participantes firmaron consentimiento informado previamente a la participación en el estudio tras recibir información sobre el mismo y aclarar sus dudas con los investigadores. Cuando los participantes no podían leer, estuvo presente un testigo durante la explicación del estudio y la aclaración de las dudas; este testigo fue quien acreditó con su firma que se había entendido la información y que se estaba de acuerdo en participar en el estudio.

## **4 Resultados**

### **4.1 Características generales de la muestra**

#### **4.1.1 Características de la muestra en el primer corte del estudio**

Una vez que las 2.121 personas de la muestra calculada fueron seleccionadas en el primer corte del estudio, aceptaron ser incluidos 1.322 participantes (62,3%), lo que representa una elevada frecuencia, sobre todo cuando la muestra procede de la población general. Se perdieron 799 individuos. De éstos, el 46,4% eran mujeres y el 53,6% hombres. La distribución por grandes grupos de edad de las pérdidas fue: 57,2% pertenecían al grupo de 18 a 44 años, el 22,6% al de 45 a 64 años y el 20,2% eran mayores de 65 años.

Las causas por las que estas personas no participaron en este primer corte fueron:

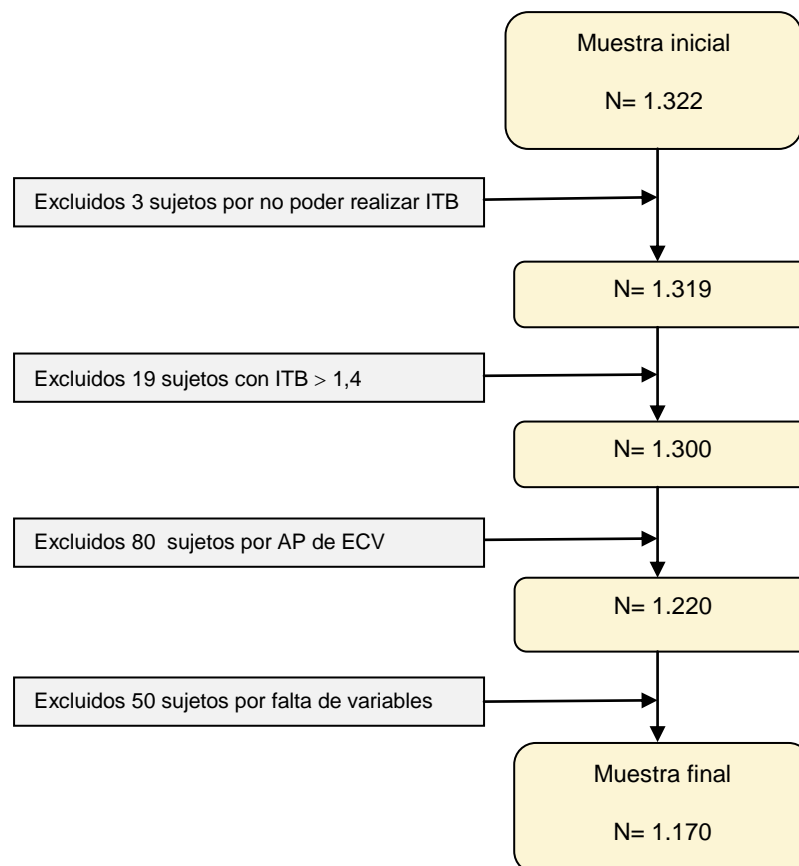
- No contestaron a ninguno de los 3 requerimientos el 71%, desconociéndose la razón por la cual no participaron.
- Domicilio censal incorrecto. En el 14,6% se devolvió el correo de las 3 citas por "desconocidos" en esa dirección.
- Se negaron a participar, el 11,1%.
- Fallecieron el 1,9%.
- No podían participar por diversas razones, generalmente de carácter laboral, o por cambio de residencia, el 1,1%.
- Otros errores de censo, 0,2%.

Si se excluyen de las pérdidas aquellas razones objetivas que impidieron contactar con la persona seleccionada al azar, como desconocido, fallecimiento, cambio de residencia y errores censales, la tasa de respuesta alcanzaría entre el 70 y el 75% de la muestra seleccionada.

#### 4.1.2 Muestra definitiva incluida en el presente estudio

La muestra poblacional del primer corte la constituyeron 1.322 individuos. De éstos, se excluyeron 3 individuos a los que no se les pudo realizar el ITB; 19 individuos por tener un ITB  $> 1,4$ ; 80 pacientes por haber sufrido una ECV previa al estudio y 50 a los que les faltaba alguna variable, fundamentalmente analítica, que debía ser incluida en el análisis multivariante. El tamaño muestral definitivo fue de 1.170 participantes. La figura 2 muestra el flujo de selección de la muestra definitiva del presente estudio.

Figura 2. Diagrama de los participantes del estudio



N: número de participantes en cada paso. ITB: índice tobillo-brazo. AP: antecedentes personales. ECV: enfermedad cardiovascular.

#### 4.1.2.1 Datos sociodemográficos

La edad media de los participantes fue de 47,2 años (DE=17,4); 56,6% eran mujeres y 43,4% hombres.

La edad media de las mujeres fue 47,8 años (DE=17,9) y de los hombres 46,4 (DE=16,7). Por grandes grupos de edad, de 18 a 44 años, de 45 a 64 años y mayores de 65 años, la distribución fue la que se muestra en la tabla VI.

Tabla VI. Distribución de la muestra por grandes grupos de edad y género

	Mujeres	Varones	Total
<b>18-44 años</b>	288 (43,5)	249 (49,0)	537 (45,9)
<b>45-64 años</b>	237 (35,8)	173 (34,1)	410 (35,0)
<b>≥65 años</b>	137 (20,7)	86 (16,9)	223(19,1)

Las cifras se expresan en cantidad exacta y (porcentaje). p=0,120 entre mujeres y hombres.

#### 4.1.2.2 Factores de riesgo

Para los fines de nuestro estudio se consideraron factores de riesgo cardiovascular los reflejados en la tabla VII.

Tabla VII. Valores medios y prevalencia de los diferentes factores de riesgo por género

	Total N=1.170	Mujeres N=662	Hombres N=508	p
<b>Edad (años)</b>	47,2 (17,4)	47,8 (17,9)	46,4 (16,7)	0,186
<b>AF de CI (%)</b>	118 (10,1)	69 (10,4)	49 (9,6)	0,662
<b>PAS (mmHg)</b>	132,3 (21,8)	132,3 (23,9)	132,3 (18,7)	0,990
<b>PAD (mmHg)</b>	81,5 (12,2)	81,2 (13,1)	81,8 (11,0)	0,424
<b>HTA (%)</b>	495 (42,3)	281 (42,4)	214 (42,1)	0,912

Índice tobillo-brazo como medida diagnóstica de aterosclerosis subclínica:  
factores asociados y relación con la morbilidad y mortalidad. Resultados

<b>Glucemia (mg/dL)</b>	100,0 (28,3)	99,5 (31,0)	100,6 (24,4)	0,495
<b>DM (%)</b>	110 (9,4)	68 (10,3)	42 (8,3)	0,244
<b>Tabaco (%)</b>				
• <b>No fumador</b>	792 (67,7)	516 (77,9)	276 (54,3)	
• <b>Fumador</b>	378 (32,3)	146 (22,1)	232 (45,7)	<0,001
<b>Paquetes-año</b>	6,9 (8,4)	6,9 (8,4)	22,4 (20,1)	<0,001
<b>Colesterol (mg/dl)</b>	199,0 (39,1)	196,6 (38,5)	202,1 (39,9)	0,019
<b>Hipercolesterolemia (%)</b>	572 (48,9)	309 (46,7)	263 (51,8)	0,084
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	102,3 (70,6)	90,2 (59,4)	118,1 (80,3)	<0,001
<b>cHDL (mg/dl)</b>	47,1 (12,0)	49,9 (12,0)	43,2 (10,9)	<0,001
<b>Colesterol no HDL (mg/dL)</b>	152,0 (39,6)	146,8 (38,7)	158,9 (39,9)	<0,001
<b>Cociente cHDL/TG</b>	0,6 (0,4)	0,7 (0,4)	0,5 (0,3)	<0,001
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,4 (4,9)	27,6 (5,5)	27,1 (4,0)	0,118
<b>Obesidad (%)</b>				
• <b>Normopeso</b>	395 (33,8)	237 (35,8)	158 (31,1)	
• <b>Sobrepeso</b>	464 (39,7)	225 (34,0)	239 (47,0)	
• <b>Obesidad</b>	311 (26,6)	200 (30,2)	111 (21,9)	<0,001
<b>ITB</b>	1,05 (0,1)	1,04 (0,1)	1,07 (0,1)	<0,001
<b>ITB&lt;0.9</b>	80 (6,8)	54 (8,2)	26 (5,1)	0,041

Las variables cuantitativas se expresan como media y (desviación estándar). Las variables cualitativas en número exacto y (porcentaje). La comparación entre las medias se ha realizado con la *t de Student* para grupos independientes y la relación entre las variables cualitativas con la prueba de la *ji al cuadrado*.  
N=número de participantes; PAS: presión arterial sistólica; AF: antecedentes familiares; CI: cardiopatía isquémica; PAD: presión arterial diastólica; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; ITB: índice tobillo-brazo.

Se aprecian diferencias significativas entre mujeres y hombres en el porcentaje de fumadores, cantidad de tabaco consumido, colesterol y triglicéridos, siendo mayor en varones. En cambio, la obesidad, el nivel de cHDL, el cociente cHDL/TG y el ITB presentaron resultados más altos en mujeres.

En la tabla VIII, se muestra la relación de los FRCV estratificados por grandes grupos de edad.

Tabla VIII. Valores medios y prevalencia de los diferentes factores de riesgo por grandes grupos de edad

	18 a 44 años	45 a 64 años	Mayores de 65 años	p
<b>AF de CI (%)</b>	65 (12,1)	39 (9,5)	14 (6,3)	0,047
<b>PAS (mmHg)</b>	119,4(14,7)	138,6(19,3)	151,9 (20,7)	<0,001 <sup>a</sup>
<b>PAD(mmHg)</b>	76,4 (11,2)	85,8 (11,1)	85,9 (11,8)	<0,001 <sup>b</sup>
<b>HTA (%)</b>	89 (16,6)	229 (55,9)	177 (79,4)	<0,001
<b>Glucemia (mg/dL)</b>	92,1 (12,9)	104,2 (34,4)	111,1 (36,6)	<0,001 <sup>c</sup>
<b>DM (%)</b>	4 (0,7)	55 (13,4)	51 (22,9)	<0,001
<b>Tabaco (%)</b>				
• No fumadores	270 (50,4)	324 (79,0)	198(88,8)	
• Fumadores	267 (49,7)	86 (21,0)	25 (11,2)	<0,001
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	183,5 (37,3)	213,8 (35,1)	209,0 (36,8)	<0,001 <sup>b</sup>
<b>Paquetes-año</b>	9,7(9,8)	33,0 (24,0)	31,4 (19,3)	<0,001 <sup>b</sup>
<b>Hipercolesterolemia (%)</b>	159 (29,6)	281 (68,5)	132 (59,2)	<0,001
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	92,4 (79,1)	111,2 (63,4)	110,0 (57,4)	<0,001 <sup>b</sup>
<b>cHDL (mg/dL)</b>	46,7 (12,1)	46,9 (12,0)	47,6 (11,5)	0,612
<b>Colesterol no HDL (mg/dL)</b>	136,9 (38,7)	166,8 (35,3)	161,3 (36,0)	<0,001 <sup>b</sup>
<b>Cociente cHDL/TG</b>	0,7 (0,5)	0,6 (0,4)	0,5 (0,3)	<0,001 <sup>b</sup>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,6 (4,4)	28,8 (4,6)	29,0 (5,0)	<0,001 <sup>b</sup>
<b>Obesidad (%)</b>				
• Normopeso	272 (50,7)	79 (19,3)	44 (19,7)	
• Sobrepeso	179 (33,3)	193 (47,1)	92 (41,3)	
• Obesidad	86 (16,0)	138 (33,7)	87 (39,0)	<0,001

<b>ITB</b>	1,07 (0,1)	1,04 (0,1)	1,01 (0,1)	<0,001 <sup>a</sup>
<b>ITB &lt;0,9</b>	22 (4,1)	29 (7,1)	29 (13,0)	<0,001

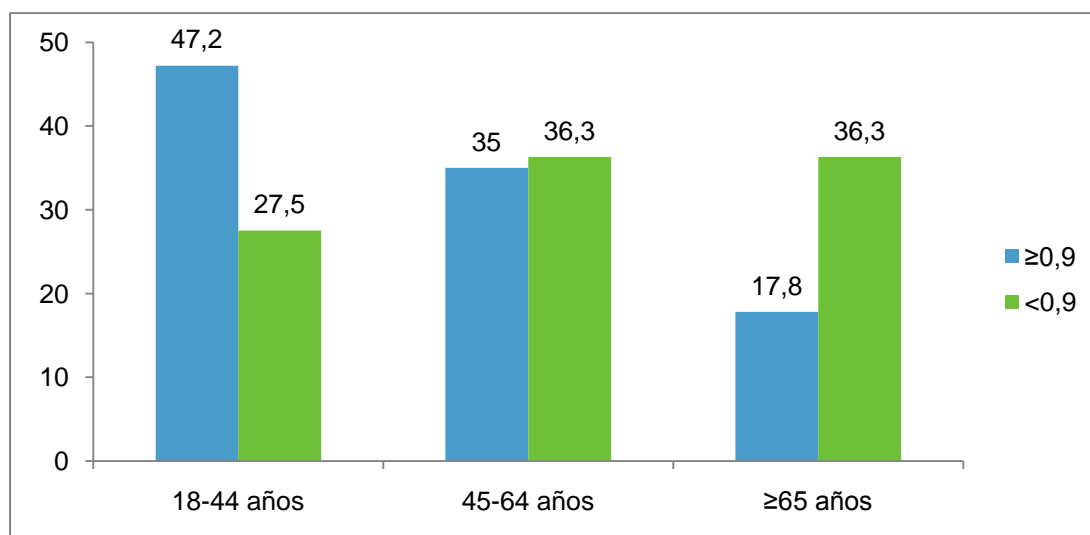
Las variables cuantitativas se expresan como media y (desviación estándar). Las variables cualitativas se expresan como cifra exacta y (porcentaje). La asociación entre las variables cualitativas se ha realizado con la prueba de la *ji* al cuadrado y la comparación entre medias con el análisis de la varianza de una vía y como contraste *a posteriori*, la prueba de *Scheffé*. PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; IMC: índice de masa corporal; ITB: índice tobillo-brazo.

<sup>a</sup>: diferencias significativas entre los 3 grupos ( $p < 0,001$  entre cualquiera de ellos); <sup>b</sup>: diferencias significativas entre el 1º y 2º grupo y 1º y 3º pero no entre el 2º y 3º ( $p < 0,001$ ); <sup>c</sup>: diferencias significativas entre los 3 grupos siendo la  $p = 0,011$  entre el 2º y el 3º ( $p < 0,001$  en el resto).

Por grandes grupos de edad, la prevalencia de los FRCV aumenta con la edad en todos los casos excepto en el hábito tabáquico y número de paquetes-año, que disminuye en los grupos de mayor edad, al igual que los antecedentes familiares de CI. En el caso de las cifras de colesterol total, no HDL colesterol, cociente cHDL/TG y porcentaje de hipercolesterolemia (corte en 200 mg/dL) disminuye en el grupo de mayor edad, ocurriendo lo mismo con el sobrepeso.

En las figuras 3, 4 y 5 se expone específicamente la prevalencia del ITB patológico en estos mismos grupos de edad.

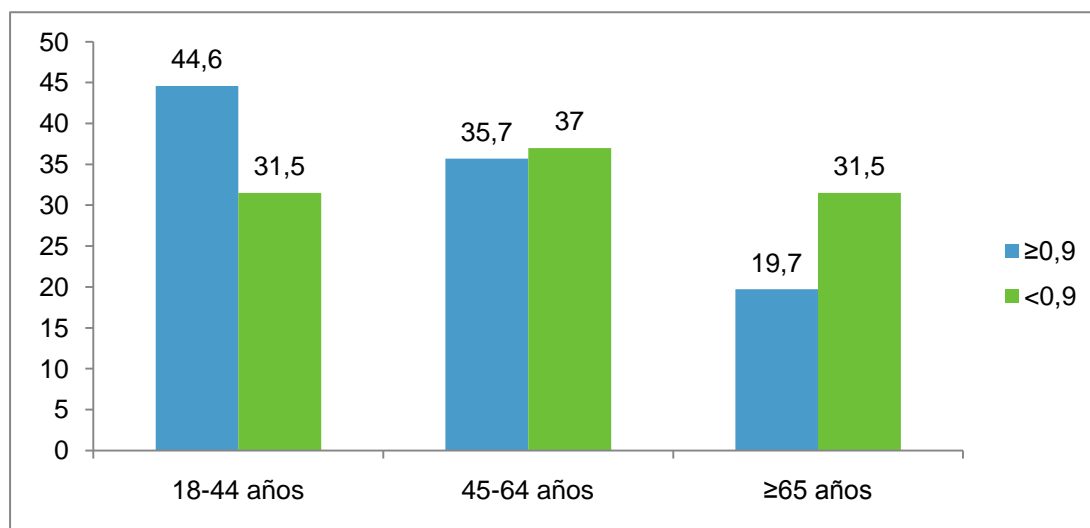
Figura 3. Niveles del índice tobillo-brazo en porcentaje en el conjunto de la muestra por grandes grupos de edad



La comparación entre los grupos se ha realizado con la prueba de *ji* al cuadrado y la prueba de *Mantel-Haenszel*, resultando significativa en ambos casos ( $p < 0,001$ ).

Se observa un aumento escalonado del ITB patológico ( $<0,9$ ) conforme aumenta el grupo de edad, y en sentido inverso, un descenso también escalonado del ITB normal al tener edad más avanzada.

Figura 4. Niveles del índice tobillo-brazo en porcentaje en grandes grupos de edad en mujeres

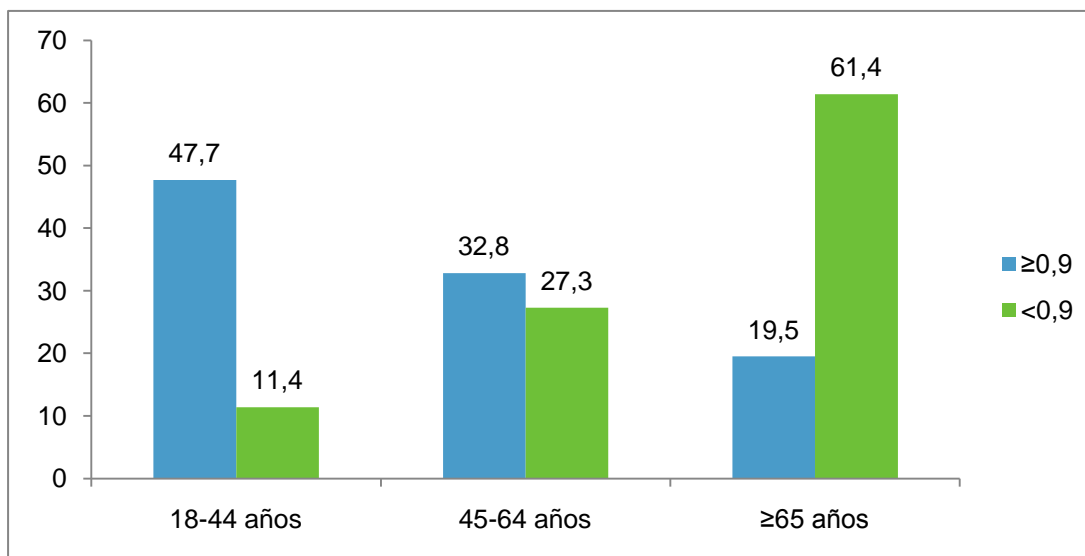


La comparación entre los grupos se ha realizado con la prueba de *ji al cuadrado* ( $p=0,071$ ) y la prueba de *Mantel-Haenszel* ( $0,023$ ).

En el caso de las mujeres, la mayoría de ellas con niveles de ITB menores de 0,9 se encontraban en el grupo de los 45 a los 64 años. En cambio un ITB  $\geq 0,9$  disminuía conforme aumentaba la edad (*Mantel Haenszel*=0,023).



Figura 5. Niveles del índice tobillo-brazo en porcentaje en grandes grupos de edad en varones



La comparación entre los grupos se ha realizado con la prueba de *ji al cuadrado* y la prueba de *Mantel-Haenszel*, resultando significativa en ambos casos ( $p < 0,001$ ).

Los varones presentaban una distribución del ITB similar al grupo en conjunto: un nivel de ITB menor de 0,9 es más frecuente según aumentan los intervalos de edad de forma estadísticamente significativa.

#### 4.1.2.3 Análisis de pérdidas

Durante el seguimiento se perdieron 170 individuos (14,5%) que tenían registradas las variables estudiadas en el primer corte del estudio. Se consideraron pérdidas aquellos participantes que tras ser citados en dos ocasiones, por carta y contacto telefónico posteriormente, no acudieron los días fijados para la exploración, cumplimentación del cuestionario y la extracción de sangre venosa en ayunas.

Tabla IX. Características sociodemográficas y antropométricas, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, valores analíticos y factores de riesgo en el grupo de los participantes y en las pérdidas durante el seguimiento

	No pérdidas N= 1000	Pérdidas N= 170	p
VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y ANTROPOMÉTRICAS			
Edad (años)	47,6 (17,3)	44,8 (18,1)	0,056
Género (%)			
• Mujeres	572 (57,2)	90 (52,9)	0,300
• Hombres	428 (42,8)	80 (47,1)	
PAS (mmHg)	133,0 (21,4)	128,4 (23,5)	0,011
PAD (mmHg)	81,8 (12,1)	79,5 (13,1)	0,020
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,5 (4,9)	26,7 (4,5)	0,055
ANTECEDENTES FAMILIARES DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA			
AF CI (%)			
• No	899 (89,9)	153 (90,0)	0,968
• Si	101 (10,1)	17 (10)	
VARIABLES ANALÍTICAS			
Glucosa (mg/dL)	100,4 (29,6)	97,5 (18,6)	0,219
Colesterol (mg/dL)	200,0 (39,0)	193,0 (39,8)	0,032
Triglicéridos (mg/dL)	103,7 (72,2)	94,1 (59,4)	0,102
cHDL (mg/dL)	46,8 (11,9)	47,8 (12,4)	0,316
Col no HDL	153,2 (39,4)	145,2 (40,2)	0,015

Índice tobillo-brazo como medida diagnóstica de aterosclerosis subclínica:  
factores asociados y relación con la morbimortalidad. Resultados

<b>Cociente cHDL/TG</b>	0,6 (0,4)	0,7 (0,4)	0,076
<b>Paquetes-año</b>	17,0 (18,4)	13,2 (16,7)	0,153
<b>ITB</b>	1,05 (0,1)	1,07 (0,1)	0,041
<b>FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR</b>			
<b>HTA (%)</b>			
• No	568 (56,8)	107 (62,9)	
• Si	432 (43,2)	63 (37,1)	0,134
<b>DM (%)</b>			
• No	905 (90,5)	155 (91,2)	
• Si	95 (9,5)	15 (8,8)	0,780
<b>Hipercolesterolemia (%)</b>			
• No	503 (50,3)	95 (55,9)	
• Si	497 (49,7)	75 (44,1)	0,178
<b>Fumador (%)</b>			
• No	679 (67,9)	113 (66,5)	
• Si	321 (32,1)	57 (33,5)	0,713
<b>Obesidad (%)</b>			
• Normopeso	330 (33,0)	65 (38,2)	
• Sobrepeso	400 (40,0)	64 (37,6)	
• Obesidad	270 (27,0)	41 (24,1)	0,399
<b>ITB &lt; 0,9 (%)</b>			
• Mayor e igual a 0,9	930 (93,0)	160 (94,1)	
• Menor a 0,9	70 (7,0)	10 (5,9)	0,593

Las variables cuantitativas se expresan como media y (desviación estándar). Las variables cualitativas como número exacto y (porcentaje). La asociación entre las variables cualitativas se ha realizado con la prueba de la *ji* al cuadrado y la comparación entre medias con la prueba *t* de Student para grupos independientes.

PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; IMC: Índice de masa corporal; AF CI: Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; cociente cHDL/TG: cociente cHDL/ triglicéridos; ITB: Índice tobillo-brazo; HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes mellitus.

Al analizar las características de la muestra definitiva y de las pérdidas se apreciaron diferencias significativas en las cifras de PAS, colesterol total y colesterol no HDL, e ITB, diferencias no relevantes desde el punto de vista clínico. Cuando estas mismas variables se expresaron de forma cualitativa (HTA, DM, hipercolesterolemia, fumador, obesidad e ITB dicotomizado), las diferencias entre ambos grupos no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas, por lo que se pueden considerar a las personas perdidas similares a las que continuaron en el estudio.

## 4.2 Características del ITB en la muestra

### 4.2.1 Distribución del ITB por edades

La media del ITB fue similar en los grupos de edad hasta los 49 años, experimentando a partir de los 50 años un descenso, más acusado a partir de los 70 años. En todos los casos los valores medios estaban dentro de la normalidad.

Tabla X. Distribución del ITB de modo conjunto por grupos de edad

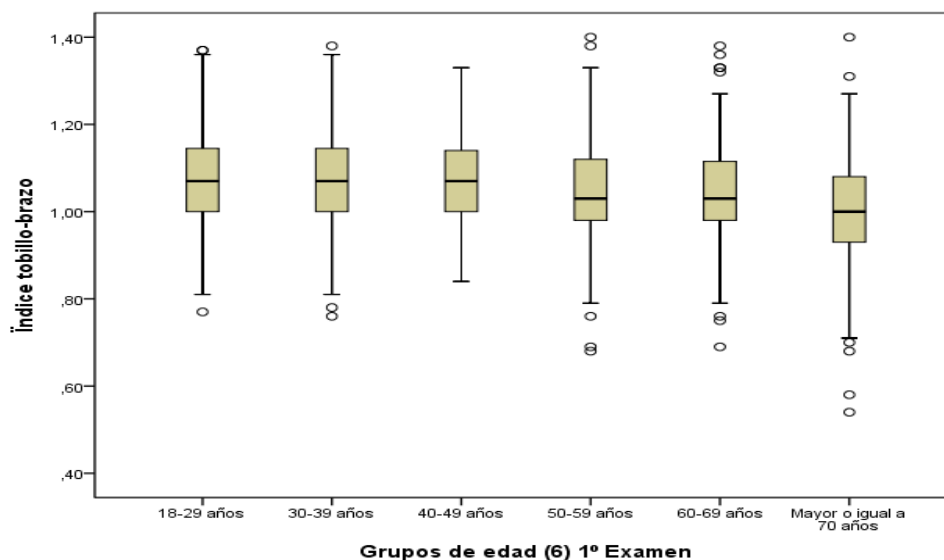
	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	≥70	p
<b>ITB</b>	1,07 (0,1)	1,07 (0,1)	1,07 (0,1)	1,04 (0,1)	1,04 (0,1)	1,00 (0,1)	<0,001 <sup>a</sup>

Los resultados representan la media y (desviación estándar). ITB: Índice tobillo-brazo.

<sup>a</sup>: Se apreciaron diferencias significativas entre el 1º, 2º, 3º y 6º grupo después de aplicar el análisis de la varianza de una vía y el contraste *a posteriori* de Scheffé. En el resto de comparaciones no se observaron diferencias significativas.

La figura 6 muestra la distribución de estos valores en diagramas de caja

Figura 6. Distribución del ITB por grupos de edad

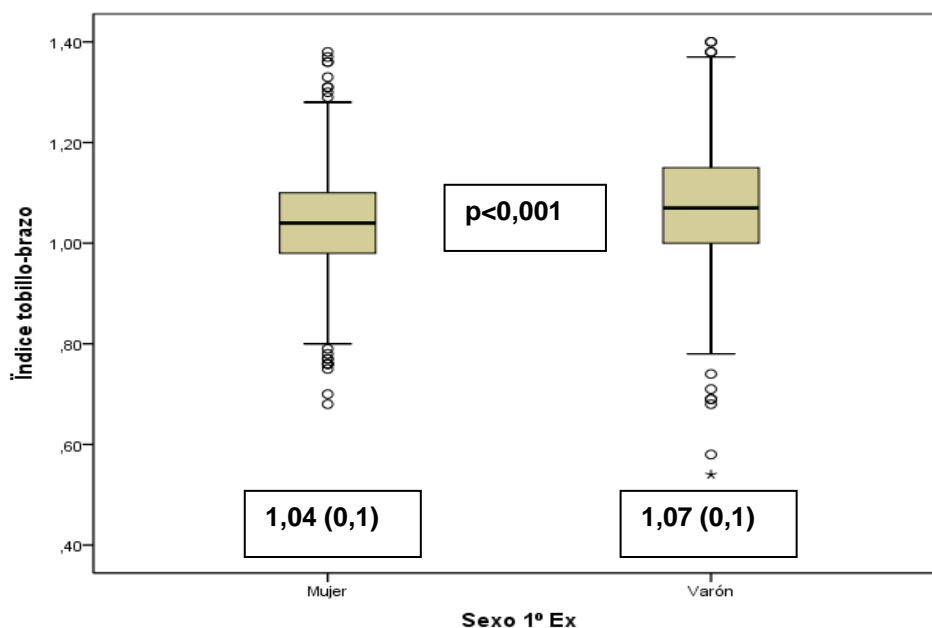


Se observa que los valores medios del ITB son similares hasta la edad de 49 años, disminuyendo desde los 70 años.

#### 4.2.2 Distribución del ITB por género

En la figura 7 se muestra los valores medios del ITB por género.

Figura 7. Distribución de ITB por género



Las cifras de ITB fueron inferiores en mujeres de forma estadísticamente significativa, si bien dentro de los valores medios considerados normales.

En la tabla XI y figura 8 se comparan los niveles de ITB en mujeres y hombres en grupos de edad clasificados por décadas.

Tabla XI. Distribución del ITB por grupos de edad y género

	ITB		p
	Mujeres	Hombres	
<b>18-29 años</b>	1,07 (0,1)	1,08 (0,1)	0,253
<b>30-39 años</b>	1,05 (0,1)	1,09 (0,1)	0,007
<b>40-49 años</b>	1,05 (0,1)	1,09 (0,1)	0,005
<b>50-59 años</b>	1,02 (0,1)	1,06 (0,1)	0,005
<b>60-69 años</b>	1,01 (0,1)	1,06 (0,1)	0,004
<b>≥70 años</b>	1,01(0,1)	0,97 (0,2)	0,114

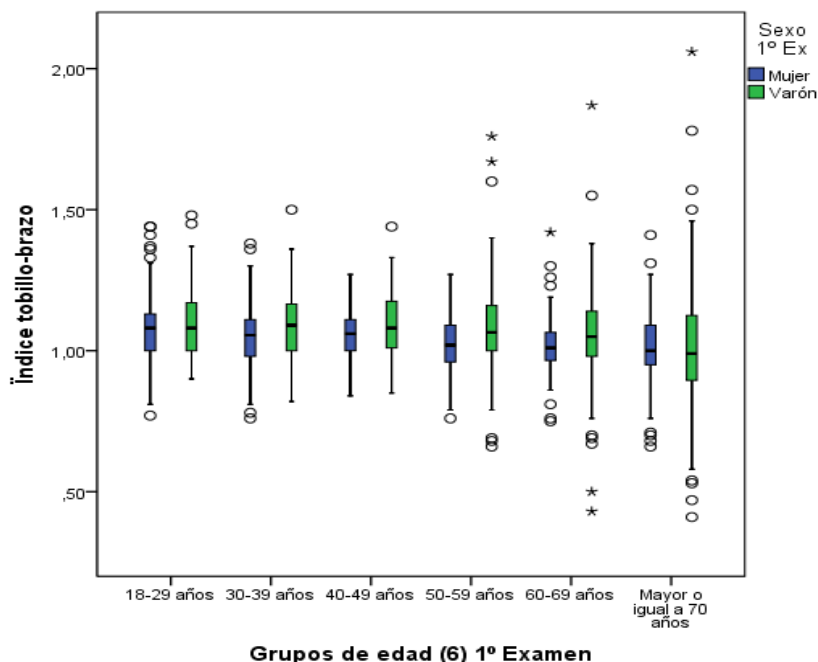
La variable continua se expresa en media y (desviación estándar). La comparación entre medias se ha realizado aplicando la *t de Student* para grupos independientes.

Se observan diferencias significativas entre hombres y mujeres en los grupos de edad de 30 a 69 años.

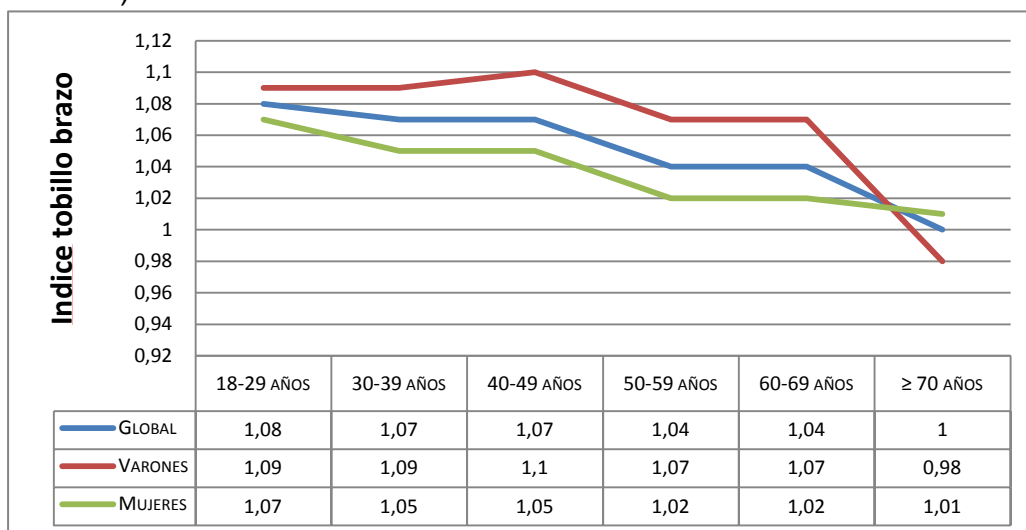
A continuación se muestran en la figura 8, A y B, estos mismos datos de dos modos distintos para apreciar visualmente mejor esta distribución.

Figura 8. Distribución de ITB por edades y género.

A)



B)



El ITB fue menor en mujeres en todos los grupos de edad, de forma estadísticamente significativa (exceptuando las más jóvenes y las mayores de 70 años).

#### 4.2.3 ITB y su relación con otros factores de riesgo

En tablas XII, XIII y XIV se muestra la relación entre el ITB patológico (<0,9) con los distintos factores de riesgo para la enfermedad CV, de modo global y diferenciando entre mujeres y hombres.

Tabla XII. Niveles de ITB y su relación con los factores de riesgo cardiovascular clásicos en el conjunto de la muestra (n=1170)

	ITB		p
	≥0,9 N= 1.090	<0,9 N= 80	
<b>Edad (años)</b>	46,5 (17,3)	56,2 (17,2)	<0,001
<b>Género (%)</b>			
• <b>Mujer</b>	608 (55,8)	54 (67,5)	0,041
• <b>Varón</b>	482 (44,2)	26 (32,5)	
<b>AF de CI (%)</b>			
• <b>No</b>	982 (90,1)	70 (87,5)	0,457
• <b>Si</b>	108 (9,9)	10 (12,5)	
<b>PAS (mmHg)</b>	131,1 (20,8)	149,2 (26,7)	<0,001
<b>PAD (mmHg)</b>	81,1 (14,04)	86,8 (13,4)	<0,001
<b>HTA (%)</b>			
• <b>No</b>	647 (59,4)	28 (35,0)	<0,001
• <b>Si</b>	443 (40,6)	52 (65,0)	
<b>Glucosa (md/dL)</b>	99,7 (28,3)	104,2 (28,8)	0,169



<b>DM (%)</b>			
• No	994 (91,2)	66 (82,5)	
• Si	96 (8,8)	14 (17,5)	0,010
<b>Fumador (%)</b>			
• No	742 (68,1)	50 (62,5)	
• Si	348 (31,9)	30 (37,5)	0,304
<b>Paquetes/año</b>	15,2 (16,4)	30,7 (29,4))	0,008
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	198,3 (39,3)	208,2 (36,2)	0,028
<b>Hipercolesterolemia (%)</b>			
• No	566 (51,9)	32 (40,0)	
• Si	524 (48,1)	48 (60)	0,039
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	101,7 (71,0)	111,1 (63,4))	0,250
<b>cHDL (mg/dL)</b>	46,9 (12,0)	48,1 (11,8)	0,362
<b>Colesterol no HDL (mg/dL)</b>	151,4 (39,8)	160,1 (37,4)	0,059
<b>Cociente cHDL/TG</b>	0,6 (0,4)	0,6 (0,4)	0,374
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,3 (4,8)	28,1 (5,3)	0,176
<b>Obesidad (%)</b>			
• Normopeso	371 (34,0)	24 (30,0)	
• Sobrepeso	438 (40,2)	26 (32,5)	
• Obesidad	281 (25,8)	30 (37,5)	0,070

Las variables cuantitativas se expresan como media y (desviación estándar). Las variables cualitativas como cantidad exacta y (porcentaje). La comparación entre las medias se ha calculado con la *t Student* y las cualitativas con la prueba de *ji* al cuadrado. IMC: Índice de masa corporal; AF de CI: Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; ITB: Índice tobillo-brazo; HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes mellitus.

Tabla XIII. Niveles de ITB en mujeres y su relación con los factores de riesgo cardiovascular clásicos (n=662)

	ITB		p
	≥0,9 N=608	<0,9 N=54	
<b>Edad (años)</b>	47,2 (17,9)	53,8 (18,0)	0,010
<b>AF de CI (%)</b>			
• No	547 (90,0)	46 (85,2)	0,270
• Si	61 (10,0)	8 (14,8)	
<b>PAS (mmHg)</b>	130,4 (22,4)	153,3 (29,6)	<0,001
<b>PAD (mmHg)</b>	80,6 (12,8)	88,6 (14,7)	<0,001
<b>HTA (%)</b>			
• No	364 (59,9)	17 (31,5)	< 0,001
• Si	244 (40,1)	37 (68,5)	
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	99,1 (31,0)	104,0 (31,1)	0,272
<b>DM (%)</b>			
• No	548 (90,1)	46 (85,2)	0,251
• Si	60 (9,9)	8 (14,8)	
<b>Fumador (%)</b>			
• No	474 (78,0)	42 (77,8)	0,975
• Si	134 (22,0)	12 (22,2)	
<b>Paquetes/año</b>	6,4 (5,8)	12,7 (22,0)	0,347
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	195,7 (38,3)	207,6 (39,3)	0,029
<b>Hipercolesterolemia (%)</b>			
• No	333 (54,8)	20 (37,0)	0,012
• Si	275 (45,2)	34 (63,0)	

<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	89,7 (60,6)	95,3 (43,8)	0,510
<b>cHDL (mg/dL)</b>	49,7 (12,1))	51,2 (11,4)	0,404
<b>Colesterol no HDL (mg/dL)</b>	145,9 (38,4)	156,4 (40,7)	0,056
<b>Cociente cHDL/TG</b>	0,7 (0,4)	0,7 (0,4)	0,501
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,5 (5,4)	28,9 (5,6)	0,071
<b>Obesidad (%)</b>			
• <b>Normopeso</b>	222 (36,5)	15 (27,8)	
• <b>Sobrepeso</b>	210 (34,5)	15 (27,8)	
• <b>Obesidad</b>	176 (28,9)	24 (44,4)	0,059

Las variables cuantitativas se expresan como media y (desviación estándar). Las variables cualitativas como cantidad exacta y (porcentaje). La comparación entre las medias se ha calculado con la *t Student* y las cualitativas con la prueba de *ji* al cuadrado. IMC: Índice de masa corporal; AF de CI: Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; ITB: Índice tobillo-brazo; HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes mellitus.

Tabla XIV. Niveles de ITB en hombres y su relación con los factores de riesgo cardiovascular clásicos (n=508)

	ITB		p
	≥0,9 N= 482	<0,9 N= 26	
<b>Edad (años)</b>	45,6 (16,5)	61,2 (14,7)	<0,001
<b>AF de CI (%)</b>			
• <b>No</b>	435 (90,2)	24 (92,3)	
• <b>Si</b>	47 (9,8)	2 (7,7)	0,729
<b>PAS (mmHg)</b>	131,9 (18,6)	140,7 (17,0)	0,018
<b>PAD (mmHg)</b>	81,7 (11,0)	83,1 (10,1)	0,536
<b>HTA (%)</b>			
• <b>No</b>	283 (58,7)	11 (42,3)	
• <b>Si</b>	199 (41,3)	15 (57,7)	0,099

<b>Glucosa (mg/dL)</b>	100,4 (24,4)	104,7 (23,8)	0,383
<b>DM (%)</b>			
• No	446 (92,5)	20 (76,9)	
• Si	36 (7,5)	6 (23,1)	0,005
<b>Fumador (%)</b>			
• No	268 (55,6)	8 (30,8)	
• Si	214 (44,4)	18 (69,2)	0,013
<b>Paquetes/año</b>	20,7 (18,4)	42,7 (27,9)	0,004
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	201,6 (40,2)	209,6 (29,4)	0,320
<b>Hipercolesterolemia (%)</b>			
• No	233 (48,3)	12 (46,2)	
• Si	249 (51,7)	14 (53,8)	0,828
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	116,7 (79,9)	143,9 (84,8)	0,093
<b>cHDL (mg/dL)</b>	43,2 (10,8)	41,8 (10,3)	0,513
<b>Colesterol no HDL (mg/dL)</b>	158,4 (40,4)	167,8 (28,5)	0,120
<b>Cociente cHDL/TG</b>	0,5 (0,3)	0,4 (0,2)	0,072
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,2 (3,9)	26,5(4,5)	0,406
<b>Obesidad (%)</b>			
• Normopeso	149 (30,9)	9 (34,6)	
• Sobrepeso	228 (47,3)	11 (42,3)	
• Obesidad	105 (21,8)	6 (23,1)	0,879

Las variables cuantitativas se expresan como media y (desviación estándar). Las variables cualitativas como cantidad exacta y (porcentaje). La comparación entre las medias se ha calculado con la *t Student* y las cualitativas con la prueba de *ji* al cuadrado. IMC: Índice de masa corporal; AF de CI: Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; ITB: Índice tobillo-brazo; HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes mellitus.

Los individuos con un ITB patológico presentan mayor edad tanto en hombres como en mujeres de manera estadísticamente significativa.

También fumaban más, tanto de forma global como hombres y mujeres, pero no resultó significativa la diferencia en estas últimas, destacando que las mujeres fuman mucho menos que los hombres. Las cifras de PAS y PAD fueron más elevadas en los individuos que tenían un ITB patológico, diferencias significativas en todos los casos, excepto en la PAD en hombres. Los niveles de glucosa eran más elevados en todos los casos pero sin alcanzar significación estadística. Las cifras de colesterol total eran más altos en todos los casos pero solo fueron estadísticamente significativos en la muestra global y en las mujeres. En el caso de los triglicéridos y el colesterol no HDL, al igual que en el caso de la glucosa, fueron más altos en todos los grupos pero no alcanzaron valores significativos. El cHDL no mostró diferencias significativas. El cociente cHDL/TG fue similar en la muestra global y en mujeres e inferior en hombres, sin tampoco alcanzar niveles de significación estadística. Tampoco la alcanzó los AF de CI. El IMC era mayor en el grupo patológico a nivel global, en hombres y mujeres, sin mostrar diferencias significativas.

En lo referente a los FRCV clásicos, los participantes con un ITB menor de 0,9 presentaban significativamente un mayor porcentaje de hipertensos y diabéticos, pero no de fumadores. En cambio, al tener en cuenta el género, las mujeres con un ITB patológico presentaban diferencias significativas solo en el número de hipertensas, al contrario que los hombres que presentaron diferencias significativas en el número de diabéticos y fumadores, pero no en el número de hipertensos.

#### **4.2.4 ITB patológico y su relación con la mortalidad y eventos cardiovasculares**

A continuación se expone la relación de los niveles de ITB con los principales eventos cardiovasculares.

Dado que se trata de un estudio de cohortes, se expone a título de información los episodios sucedidos en el conjunto de la muestra, en las mujeres y en los hombres por separado. La relación del ITB patológico con los eventos se expone teniendo en cuenta el tiempo transcurrido, es decir, expresada mediante los riesgos relativos (RR) sucedidos en crudo entre la fracción de expuestos ( $ITB < 0,9$ ) y no expuestos ( $ITB \geq 0,9$ ) durante el seguimiento, también en el conjunto de la muestra, en mujeres y en hombres.

En las figuras 9, 10 y 11 se muestra la relación del ITB con el conjunto de los eventos sucedidos en el seguimiento de la cohorte en su conjunto y tanto en hombres como en mujeres.

Figura 9. ITB y mortalidad CV, eventos CV y mortalidad por otras causas en la muestra total

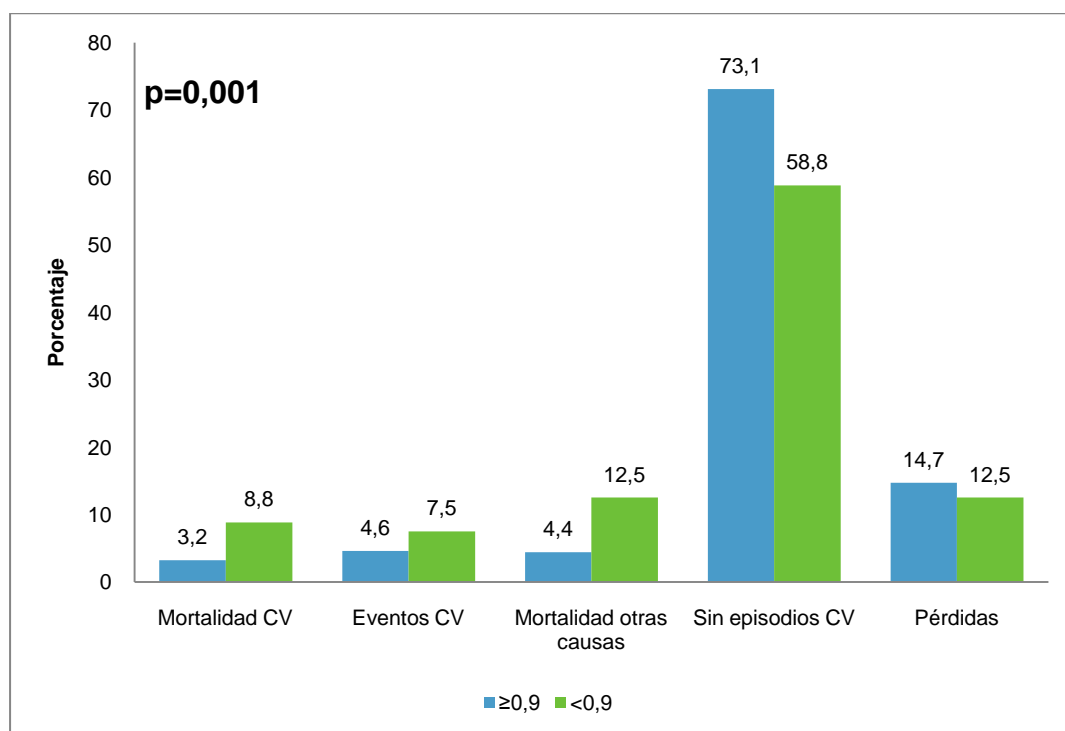


Figura 10. ITB y mortalidad CV, eventos CV y mortalidad por otras causas en mujeres

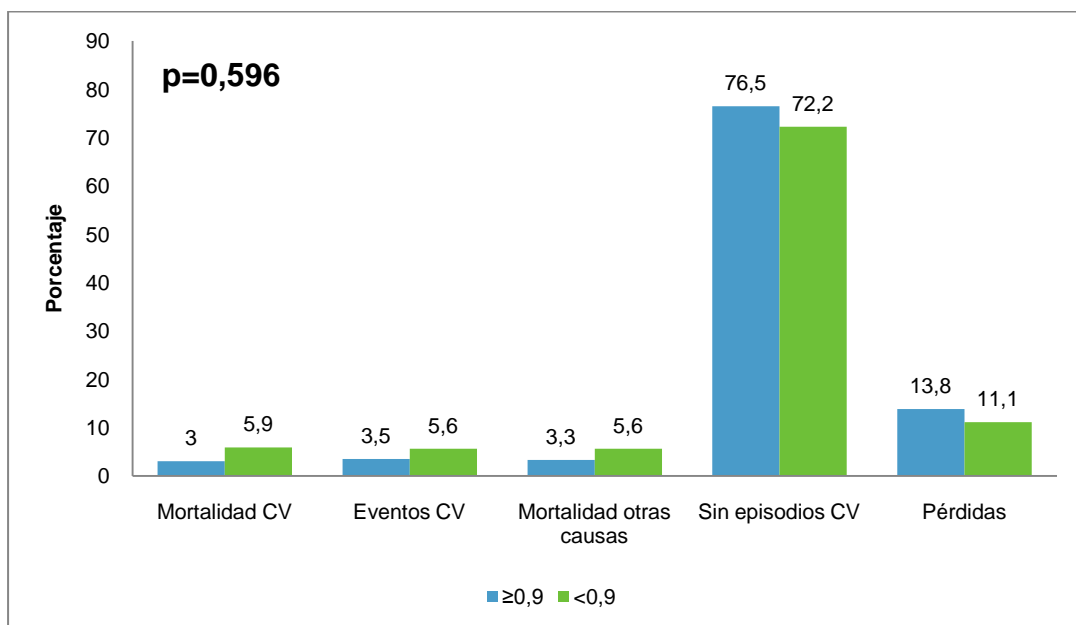
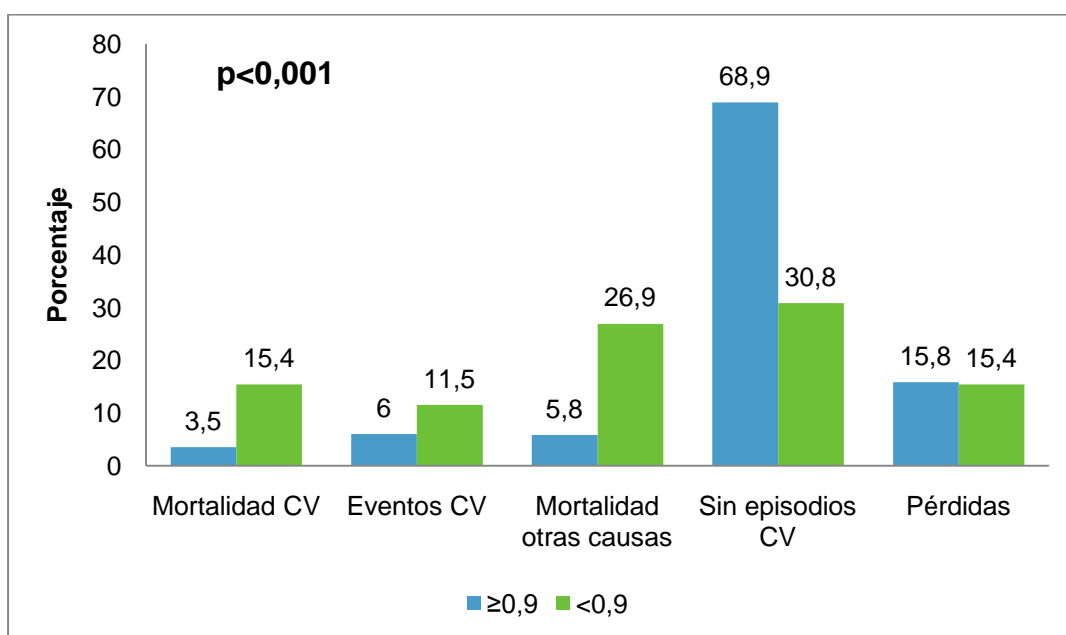


Figura 11. ITB y mortalidad CV, eventos CV y mortalidad por otras causas en hombres



Se observa que los individuos con ITB patológico presentan mortalidad mayor tanto por causa CV como por otras causas y tienen más eventos que los que tienen un ITB normal. La mortalidad por otras causas fue mayor en la muestra global y en varones, estando igualadas en mujeres, pero sin diferencias significativas. En la muestra total y en varones sí se mostraron estas diferencias.

La tabla XV muestra, como complemento a la figura 9, tanto el número de eventos registrados durante el seguimiento como su porcentaje, de modo global y estratificados por el ITB.

Tabla XV. Relación de episodios sucedidos durante el seguimiento del estudio y estratificado por el índice tobillo-brazo

	Total	Índice tobillo-brazo	
		$\geq 0,9$	$< 0,9$
<b>Morbilidad causa CV</b>	56 (4,8)	50 (4,6)	6 (7,5)
<b>Mortalidad causa CV</b>	42 (3,6)	35 (3,2)	7 (8,8)
<b>Mortalidad otras causas</b>	58 (5,0)	48 (4,4)	10 (12,5)
<b>Terminan sin eventos</b>	844 (72,1)	797 (73,1)	47 (58,8)
<b>Pérdidas</b>	170 (14,5)	160 (14,7)	10 (12,5)
<b>TOTAL</b>	1170 (100,0)	1090 (100,0)	80 (100,0)

Los resultados se presentan en cantidad exacta y (porcentaje). CV: cardiovascular. La comparación entre los grupos se ha realizado con la prueba de *ji* al cuadrado.  $p=0,001$ .

Se observa cómo los pacientes con un  $ITB < 0,9$  presentan porcentualmente más episodios que aquellos con un ITB mayor.

En las tablas XVI, XVII y XVIII se expone como *end points* más duros, combinación entre los anteriores, los cuales formarán parte del



análisis de regresión de Cox con variables ajustadas, con el fin de valorar la capacidad predictiva del ITB en ellos.

Tabla XVI. Relación de episodios combinados sucedidos durante el seguimiento del estudio y estratificado por el índice tobillo-brazo en la muestra total

	Índice tobillo-brazo			p
	Total	≥ 0,9	< 0,9	
<b>Mortalidad por todas las causas</b>	100 (8,5)	83 (7,6)	17 (21,3)	<0,001
<b>Morbimortalidad causa CV</b>	98 (8,4)	85 (7,8)	13 (16,3)	0,008
<b>Combinado mortalidad por todas las causas y morbilidad CV</b>	156 (13,3)	133 (12,2)	23 (28,8)	<0,001

Los resultados se presentan en cantidad exacta y (porcentaje) de las diferentes combinaciones. CV: cardiovascular.

Tabla XVII. Relación de episodios combinados sucedidos durante el seguimiento del estudio y estratificado por el índice tobillo-brazo en mujeres

	Índice tobillo-brazo			p
	Total	≥ 0,9	< 0,9	
<b>Mortalidad por todas las causas</b>	44 (6,6)	38 (6,3)	6 (11,1)	0,431
<b>Morbimortalidad causa CV</b>	45 (6,8)	39 (6,4)	6 (11,1)	0,189
<b>Combinado mortalidad por todas las causas y morbilidad CV</b>	68 (10,3)	59 (9,7)	9 (16,7)	0,256

Los resultados se presentan en cantidad exacta y (porcentaje) de las diferentes combinaciones. CV: cardiovascular.

Tabla XVIII. Relación de episodios combinados sucedidos durante el seguimiento del estudio y estratificado por el índice tobillo-brazo en varones

	Índice tobillo-brazo			p
	Total	$\geq 0,9$	$< 0,9$	
<b>Mortalidad por todas las causas</b>	56 (11,0)	45 (9,3)	11 (42,3)	$<0,001$
<b>Morbimortalidad causa CV</b>	53 (10,4)	46 (9,5)	7 (26,9)	0,005
<b>Combinado mortalidad por todas las causas y morbilidad CV</b>	88 (17,3)	74 (15,4)	14 (53,8)	$<0,001$

CV: cardiovascular.

Como era de esperar, ya que estas variables son combinación de los episodios anteriores, los tres *end points* considerados son más frecuentes en el grupo con un ITB  $<0,9$ , pero las diferencias no son significativas en las mujeres.

Aunque las tablas anteriores se han mostrado como información de los eventos sucedidos, estas diferencias no tienen en cuenta el factor tiempo transcurrido, imprescindible para entender la relación del ITB patológico con los eventos sucedidos. Para ello, se ha calculado los RR crudos que relacionan los diferentes episodios valorados en el tiempo con el ITB patológico, tanto de modo global como en hombres y mujeres.

Tabla XIX. Relación de episodios sucedidos durante el seguimiento del estudio con el ITB patológico

	Riesgo relativo (IC del 95%) entre el grupo de expuestos (ITB<0,9) y no expuestos (ITB normal)		
	Muestra total N=1170	Mujeres N=662	Hombres N=508
<b>Morbilidad causa CV</b>	N=56 <b>1,84 (0,79-4,28)</b> p=0,160	N=24 <b>1,73 (0,52-5,81)</b> p=0,373	N=32 <b>2,38 (0,73-7,83)</b> p=0,152
<b>Mortalidad causa CV</b>	N=42 <b>3,37 (1,49-7,62)</b> p=0,004	N=21 <b>2,08 (0,61-7,07)</b> p=0,240	N=21 <b>5,51 (1,84-16,5)</b> p=0,002
<b>Mortalidad otras causas</b>	N=58 <b>3,21 (1,62-6,35)</b> p=0,001	N=23 <b>1,84 (0,55-6,20)</b> p=0,324	N=35 <b>5,62 (2,45-12,93)</b> p<0,001
<b>Mortalidad todas causas</b>	N=100 <b>3,27 (1,94-5,52)</b> p<0,001	N=44 <b>1,95 (0,83-4,62)</b> p=0,127	N=56 <b>5,58 (2,87-10,84)</b> p<0,001
<b>Combinado morbilidad causa CV + mortalidad CV</b>	N=98 <b>2,43 (1,36-4,37)</b> p=0,003	N=45 <b>1,89 (0,80-4,47)</b> p=0,146	N=53 <b>3,52 (1,59-7,82)</b> p=0,002
<b>Combinado morbilidad causa CV + mortalidad todas las causas</b>	N=156 <b>2,72 (1,74-4,23)</b> p<0,001	N=68 <b>1,87 (0,93-3,78)</b> p=0,079	N=88 <b>4,33 (2,44-7,68)</b> p<0,001

IC: Intervalo de confianza. N: número de eventos correspondiente a cada casilla. CV: cardiovascular. Los riesgos relativos se exponen crudos, sin ajustar.

Puede apreciarse cómo los RR son más elevados de forma significativa en todos los episodios sucedidos, indicando con ello que el grupo de expuestos (ITB<0,9) sufre más los eventos que el grupo de no expuestos (ITB considerado normal). Ello sucede en todos los episodios valorados (excepto la morbilidad de causa CV), tanto en la muestra total como en los hombres, pero no en las mujeres, situación curiosa ya que el ITB patológico es más frecuente en hombres que en mujeres, pero en éstas ningún evento ha resultado significativo.

Estos hallazgos llevan a valorar la relación del género con los eventos, como se expone en la siguiente tabla.

Tabla XX. Relación de episodios sucedidos durante el seguimiento del estudio según el género

	RR (IC del 95%)	p
<b>Morbilidad causa CV</b> <b>N=56</b>	1,78 (1,05-3,02)	0,033
<b>Mortalidad causa CV</b> <b>N=42</b>	1,34 (0,73-2,46)	0,338
<b>Mortalidad otras causas</b> <b>N=58</b>	2,03 (1,20-3,43)	0,009
<b>Mortalidad todas causas</b> <b>N=100</b>	1,70 (1,15-2,53)	0,008
<b>Combinado morbilidad causa CV + mortalidad CV</b> <b>N=98</b>	1,58 (1,06-2,34)	0,025
<b>Combinado morbilidad causa CV + mortalidad todas las causas</b> <b>N=156</b>	1,73 (1,26-2,37)	0,001

RR: Riesgo relativo. IC: Intervalo de confianza. N: número de eventos correspondiente a esa fila. CV: cardiovascular. Los riesgos relativos se exponen crudos, sin ajustar.

Excepto la mortalidad de causa CV que no presenta diferencias entre el grupo de expuestos (hombres) y no expuestos (mujeres), el resto de eventos acontecidos por primera vez durante el seguimiento es significativamente mayor en hombres que en mujeres. Ello indica que por género hay diferencias importantes, lo cual apoya que se valore separadamente hombres y mujeres en el presente estudio.

La tabla XXI refleja las tasas de incidencia de los principales *end points*

Tabla XXI. Tasas de incidencia bruta tanto en población general como en población con un ITB patológico

	Tasas de incidencia*	
	Tasa bruta en el conjunto de la población (IC 95%)	Tasa bruta en pacientes con ITB <0,9 (IC 95%)
<b>Enfermedad CV no mortal</b>	<b>4 (3-5)</b>	<b>7 (1-13)</b>
<b>Fallecidos por causa CV</b>	<b>3 (2-4)</b>	<b>8 (2-15)</b>
<b>Fallecidos por causa diferente a la CV</b>	<b>4 (3-4)</b>	<b>12 (5-20)</b>
<b>Fallecidos por todas las causas</b>	<b>8 (6-9)</b>	<b>21 (11-30)</b>
<b>Combinado de fallecidos por causa CV y ECV</b>	<b>7 (6-9)</b>	<b>16 (7-24)</b>
<b>Combinado de fallecidos por cualquier causa y ECV</b>	<b>12 (10-14)</b>	<b>28 (16-39)</b>

ITB: Índice tobillo-brazo. \* Tasas de incidencia cada 1000 personas-año. IC: Intervalo de confianza. CV: cardiovascular, ECV: enfermedad cardiovascular, IC: intervalo de confianza.

#### 4.2.5 Índice tobillo-brazo como predictor independiente de mortalidad

Dado que un ITB patológico presenta una frecuencia mayor en mujeres que en varones y que los FRCV son mayores en los hombres que en mujeres y que el RR de los eventos acontecidos durante el seguimiento es mayor en los hombres que en las mujeres, el valor predictivo del ITB se ha calculado separadamente en mujeres y en varones para las tres principales variables de desenlace: mortalidad por todas las causas, morbimortalidad de causa CV y el combinado morbilidad

de causa cardiovascular y mortalidad por todas las causas en participantes que no habían sufrido ningún episodio CV con anterioridad.

#### 4.2.6 Índice tobillo-brazo como predictor en varones

Las figuras 12, 13 y 14 presentan la probabilidad de supervivencia acumulada en varones al valorar la mortalidad por todas las causas, la morbimortalidad de causa CV y la morbimortalidad global.

Figura 12. Probabilidad de supervivencia acumulada al valorar la mortalidad por todas las causas en varones según los valores del ITB

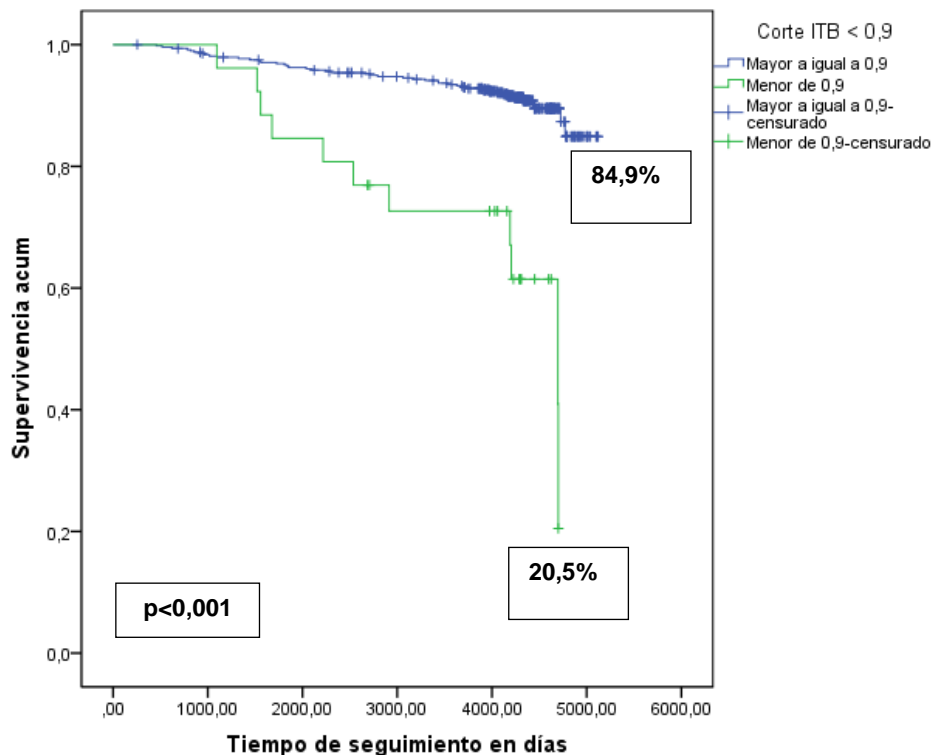


Figura 13. Probabilidad de supervivencia acumulada al valorar la morbilidad de causa CV en varones según los valores del ITB

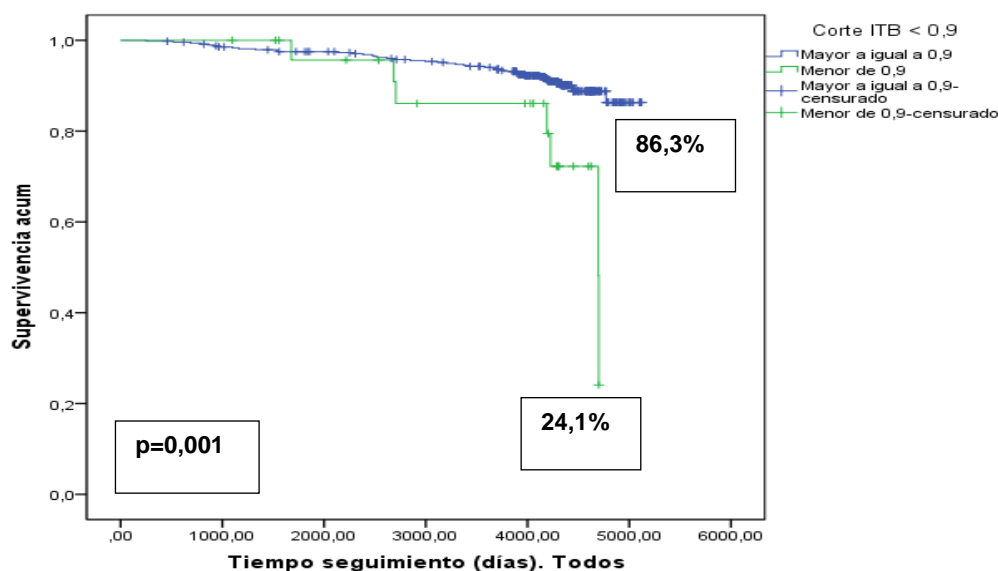
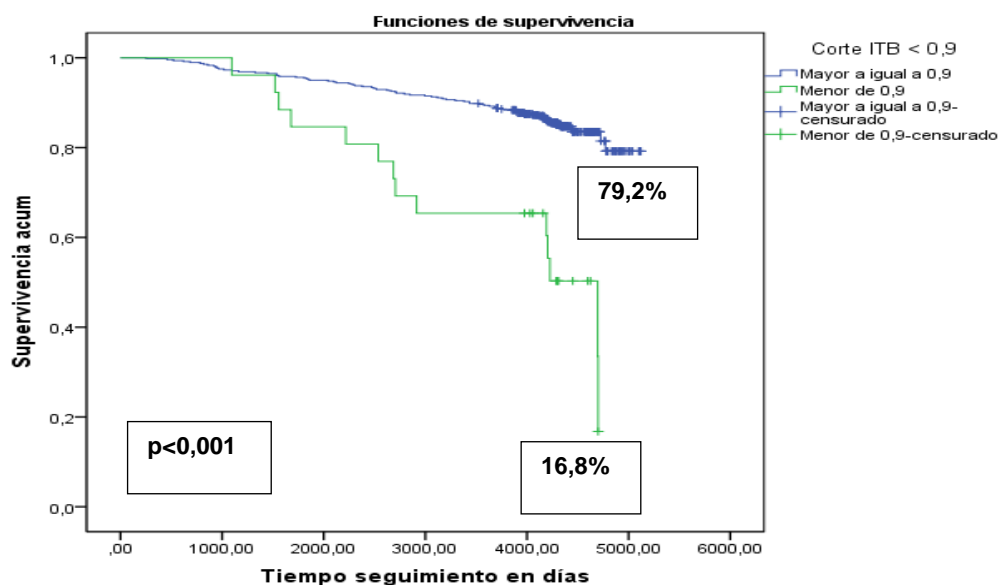


Figura 14. Probabilidad de supervivencia acumulada al valorar la morbilidad global en varones según los valores del ITB



La probabilidad de supervivencia se ha calculado con el estadístico de *Kaplan-Meier* y la comparación entre los dos grupos con el test de rangos logarítmicos.

Pueden apreciarse en las tres figuras, diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos mostrando una menor supervivencia en el grupo con el ITB<0,9.

Las tablas XXII, XXIII y XXIV muestran la influencia del ITB de modo independiente en las variables de desenlace descritas anteriormente, ajustado por las variables predictoras ya citadas y cuya inclusión está fundamentada en una demostrada justificación teórica.

Tabla XXII. Variables predictoras de mortalidad por todas las causas en varones libre de eventos

	HR (IC del 95%)	p
<b>Edad</b>		
18 a 44 años	1 (referencia)	
45 a 64 años	<b>10,77 (2,45-47,38)</b>	<b>0,002</b>
Mayor o igual a 65 años	<b>65,42 (15,32-279,44)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Estado de fumador</b>		
No	1 (referencia)	
Sí	1,69 (0,95-2,99)	0,074
<b>Hipertensión arterial</b>		
No	1 (referencia)	
Sí	1,77 (0,99-3,15)	0,054
<b>Índice tobillo-brazo</b>		
≥0,9	1 (referencia)	
<0,9	<b>2,05 (1,01-4,16)</b>	<b>0,047</b>

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza. Las variables predictoras que se han considerado han sido: edad agrupada en tres categorías, corte del ITB en 0,9, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, estado de fumador, hipercolesterolemia con corte en 200 mg/dl y cociente colesterol de las lipoproteínas de alta densidad/triglicéridos.



Tabla XXIII. Variables predictoras de morbilidad de causa CV por todas las causas en varones libre de eventos

	HR (IC del 95%)	p
<b>Edad</b>		
18 a 44 años	1 (referencia)	
45 a 64 años	17,60 (2,27-136,16)	0,006
Mayor o igual a 65 años	87,87 (11,62-664,24)	<0,001
<b>Estado de fumador</b>		
No	1 (referencia)	
Sí	2,10 (1,06-4,15)	0,033
<b>Diabetes Mellitus</b>		
No	1 (referencia)	
Sí	2,02 (0,93-4,37)	0,075
<b>Índice tobillo-brazo</b>		
≥0,9	1 (referencia)	
<0,9	1,59 (0,68-3,70)	0,282

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza. Las variables predictoras que se han considerado han sido: edad agrupada en tres categorías, corte del ITB en 0,9, diabetes mellitus, obesidad, estado de fumador, hipercolesterolemia con corte en 200 mg/dl, y cociente colesterol de las lipoproteínas de alta densidad/triglicéridos.

Tabla XXIV. Variables predictoras del combinado mortalidad por todas las causas y morbilidad de causa CV en varones libre de eventos

	HR (IC del 95%)	p
<b>Edad</b>		
18 a 44 años	1 (referencia)	
45 a 64 años	15,69 (4,78-51,44)	<0,001
Mayor o igual a 65 años	60,30 (18,39-197,68)	<0,001
<b>Estado de fumador</b>		
No	1 (referencia)	
Sí	1,77 (1,13-2,78)	0,013
<b>Hipertensión arterial</b>		
No	1 (referencia)	
Sí	1,83 (1,16-2,90)	0,010
<b>Índice tobillo-brazo</b>		
≥0,9	1 (referencia)	
<0,9	1,73 (0,95-3,16)	0,076

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza. Las variables predictoras que se han considerado han sido: edad agrupada en tres categorías, corte del ITB en 0,9, hipertensión arterial, obesidad, estado de fumador, hipercolesterolemia con corte en 200 mg/dl, y cociente colesterol de las lipoproteínas de alta densidad/triglicéridos.

Se observa cómo el corte del ITB mantiene tras el ajuste su efecto independiente sobre la mortalidad por todas las causas, multiplica por 2 (IC 95%: 1,01-4,16) la rapidez del fallecimiento en aquellos pacientes que presentan un ITB <0,9 en relación con los que presentan un ITB normal y casi alcanza la significación estadística en el combinado mortalidad por todas las causas y morbilidad de causa CV (P=0,076).

Sin embargo, al observar la distribución del ITB por edades (tablas X y XI y figura 8, A y B) se puede apreciar cómo los valores medios del ITB no se empiezan a modificar hasta pasados los 49 años, por lo que se ha considerado un nuevo análisis clasificando la edad en cuatro grupos según esta evolución. Es decir, entre 18 y 49 años, entre 50 y 59 años, entre 60 y 70 años y mayor de 70 años. Esta clasificación está más acorde con la distribución del ITB por edades en la muestra de nuestra población.

Tabla XXV. Variables predictoras de mortalidad por todas las causas en varones libre de eventos con la edad estratificada en cuatro grupos.

		HR (IC del 95%)	p
<b>Edad</b>	18 a 49 años	1 (referencia)	
	50 a 59 años	9,78 (2,64-36,2)	0,001
	60 a 70 años	28,26 (8,50-93,97)	<0,001
	Mayor de 70 años	58,92 (17,13-202,71)	<0,001
<b>Índice tobillo-brazo</b>			
	≥0,9	1 (referencia)	
	<0,9	2,29 (1,13-4,61)	0,021

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza. Las variables predictoras que se han considerado han sido: edad agrupada en cuatro categorías, corte del ITB en 0,9, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, estado de fumador, hipercolesterolemia con corte en 200 mg/dl y cociente colesterol de las lipoproteínas de alta densidad/triglicéridos.

Tabla XXVI. Variables predictoras de morbilidad y mortalidad de causa cardiovascular en varones libres de eventos con la edad estratificada en cuatro grupos

	HR (IC del 95%)	p
<b>Edad</b>		
18 a 49 años	1 (referencia)	
<b>50 a 59 años</b>	<b>12,16 (2,52-58,59)</b>	<b>0,002</b>
<b>60 a 70 años</b>	<b>28,91 (6,58-126,96)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Mayor de 70 años</b>	<b>67,33 (14,72-308,03)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Estado de fumador</b>		
No	1 (referencia)	
Sí	1,84 (0,94-3,60)	0,078
<b>Índice tobillo-brazo</b>		
≥0,9	1 (referencia)	
<0,9	1,61 (0,61-4,27)	0,339

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza. Las variables predictoras que se han considerado han sido: edad agrupada en cuatro categorías, corte del ITB en 0,9, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, estado de fumador, hipercolesterolemia con corte en 200 mg/dl y cociente colesterol de las lipoproteínas de alta densidad/triglicéridos.

Tabla XXVII. Variables predictoras del combinado mortalidad por todas las causas y morbilidad de causa CV en varones libre de eventos con la edad estratificada en cuatro grupos

	HR (IC del 95%)	p
<b>Edad</b>		
18 a 49 años	1 (referencia)	
<b>50 a 59 años</b>	<b>10,34 (3,79-28,21)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>60 a 70 años</b>	<b>27,12 (10,58-69,50)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Mayor de 70 años</b>	<b>43,59 (15,93-119,27)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Estado de fumador</b>		
No	1 (referencia)	
Sí	<b>1,69 (1,08-2,64)</b>	<b>0,022</b>
<b>Hipertensión arterial</b>		
No	1 (referencia)	
Sí	<b>1,75 (1,10-2,79)</b>	<b>0,018</b>
<b>Índice tobillo-brazo</b>		
≥0,9	1 (referencia)	
<0,9	1,79 (0,96-3,34)	0,068

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza. Las variables predictoras que se han considerado han sido: edad agrupada en cuatro categorías, corte del ITB en 0,9, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, estado de fumador, hipercolesterolemia con corte en 200 mg/dl y cociente colesterol de las lipoproteínas de alta densidad/triglicéridos.

Los resultados obtenidos al clasificar la edad en cuatro categorías, más acorde con la distribución de los valores del ITB en nuestra población, muestran cierto parecido a los obtenidos cuando los modelos se han ajustado considerando la edad en tres grandes grupos. En ambos casos, el ITB se ha mostrado como predictor independiente en la mortalidad por todas las causas, casi alcanza la significación estadística en el combinado mortalidad por todas las causas y morbilidad CV y no resulta factor independiente en el combinado morbilidad CV.

#### 4.2.7 Índice tobillo-brazo como predictor en mujeres

Las figuras 15, 16 y 17 presentan la probabilidad de supervivencia acumulada en mujeres al valorar la mortalidad por todas causas, la morbilidad de causa CV y la morbilidad global.

Figura 15. Probabilidad de supervivencia acumulada al valorar la mortalidad por todas las causas en mujeres según los valores del ITB.

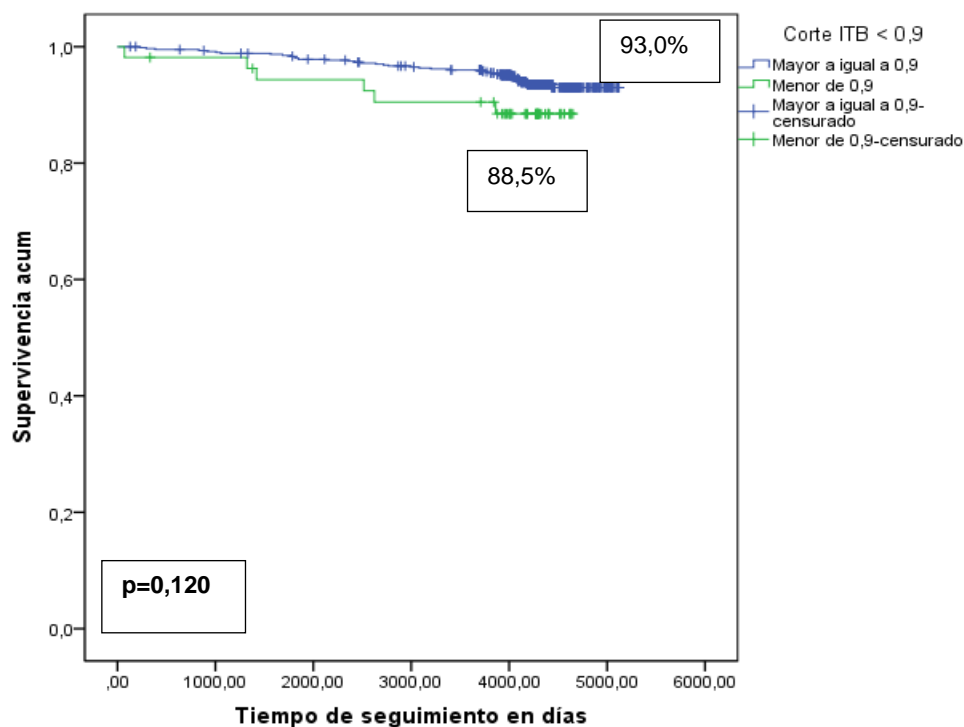


Figura 16. Probabilidad de supervivencia acumulada al valorar la morbilidad de causa CV en mujeres según los valores del ITB.

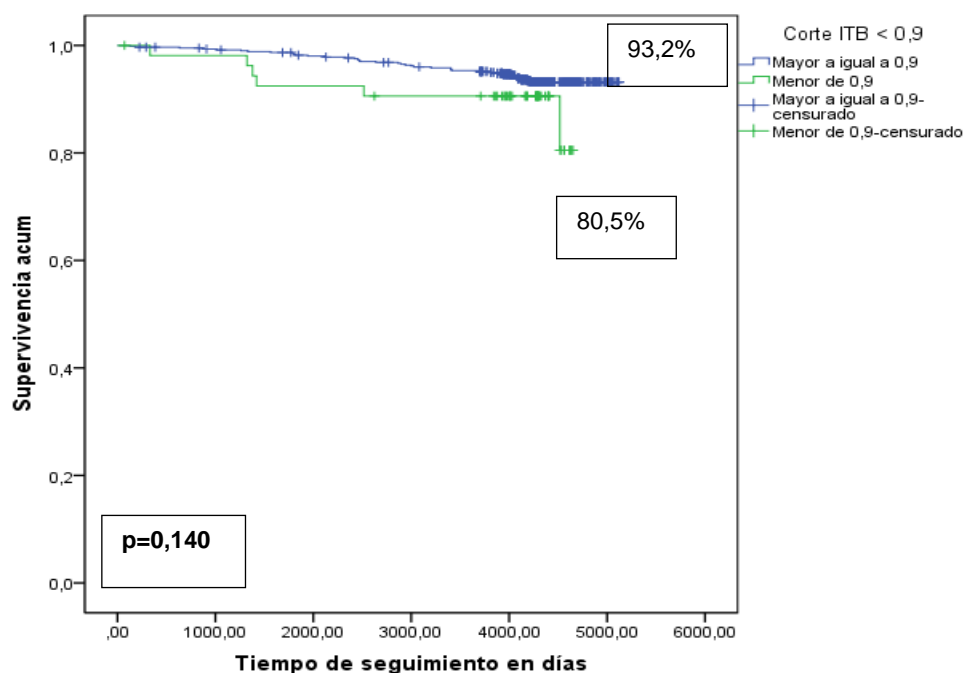
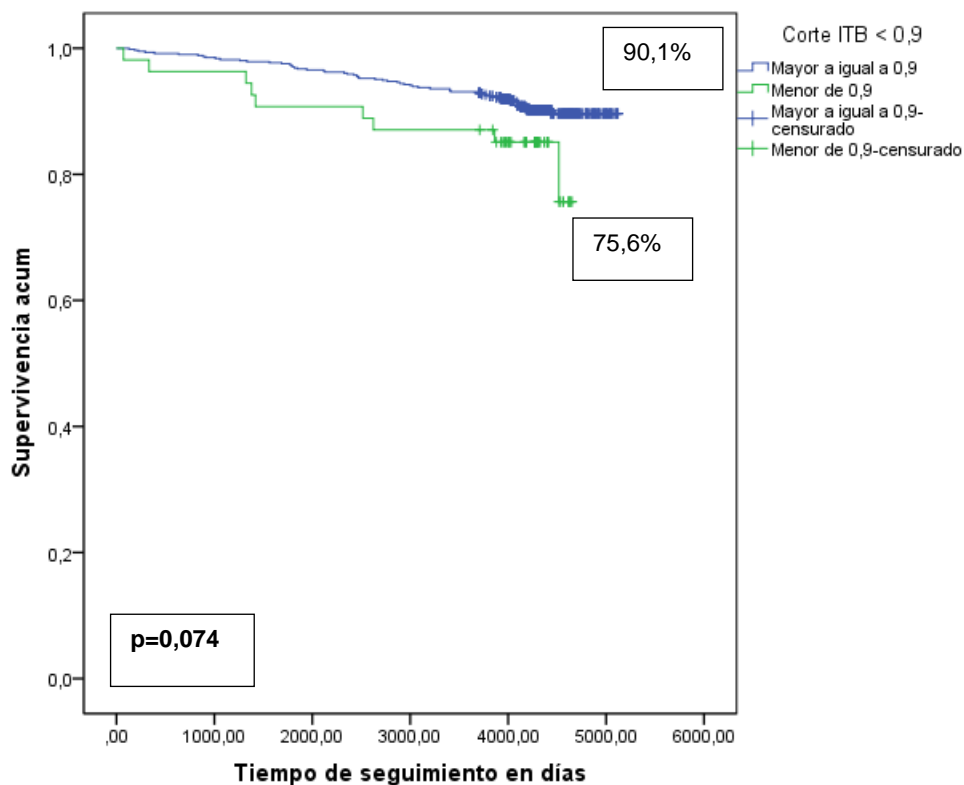


Figura 26. Probabilidad de supervivencia acumulada al valorar la morbilidad global en mujeres según los valores del ITB.



En ninguno de los tres casos la probabilidad de supervivencia ha alcanzado diferencias significativas entre las mujeres que presentaban un ITB patológico y aquellas que lo presentaban normal.

No obstante, se ha realizado el cálculo de la HR en mujeres incluyendo el ITB como variable predictora. Los resultados obtenidos se indican en las tablas XXVIII a XXXIX.

Tabla XXVIII. Variables predictoras de mortalidad por todas las causas en mujeres libre de eventos.

	HR (IC del 95%)	p
<b>Edad</b>		
18 a 44 años	1 (referencia)	
45 a 64 años	4,92 (0,56-43,18)	0,151
<b>Mayor o igual a 65 años</b>	<b>42,52 (5,10-354,21)</b>	<b>0,001</b>
<b>Diabetes Mellitus</b>		
No	1 (referencia)	
Sí	1,76 (0,92-3,34)	0,086
<b>Índice tobillo-brazo</b>		
≥0,9	1 (referencia)	
<0,9	1,59 (0,65-3,87)	0,311

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza. Las variables predictoras que se han considerado han sido: edad agrupada en tres categorías, corte del ITB en 0,9, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, estado de fumador, hipercolesterolemia con corte en 200 mg/dl y cociente colesterol de las lipoproteínas de alta densidad/triglicéridos.

Tabla XXIX. Variables predictoras de morbilidad de causa CV en mujeres libre de eventos.

	HR (IC del 95%)	p
<b>Edad</b>		
18 a 44 años	1 (referencia)	
45 a 64 años	4,00 (0,40-39,94)	0,238
<b>Mayor o igual a 65 años</b>	<b>21,88 (2,27-211,03)</b>	<b>0,008</b>
<b>Índice tobillo-brazo</b>		
≥0,9	1 (referencia)	
<0,9	1,46 (0,42-5,03)	0,549

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza. Las variables predictoras que se han considerado han sido: edad agrupada en tres categorías, corte del ITB en 0,9, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, estado de fumador, hipercolesterolemia con corte en 200 mg/dl y cociente colesterol de las lipoproteínas de alta densidad/triglicéridos.

Tabla XXX. Variables predictoras del combinado mortalidad por todas las causas y morbilidad de causa CV en mujeres libre de eventos.

	HR (IC del 95%)	p
<b>Edad</b>		
18 a 44 años	1 (referencia)	
<b>45 a 64 años</b>	<b>14,28 (1,82-111,73)</b>	<b>0,011</b>
<b>Mayor o igual a 65 años</b>	<b>50,77 (6,43-400,65)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Diabetes Mellitus</b>		
No	1 (referencia)	
Sí	<b>1,75 (1,03-2,97)</b>	<b>0,040</b>
<b>Índice tobillo-brazo</b>		
≥0,9	1 (referencia)	
<0,9	1,42 (0,69-2,92)	0,338

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza. Las variables predictoras que se han considerado han sido: edad agrupada en tres categorías, corte del ITB en 0,9, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, estado de fumador, hipercolesterolemia con corte en 200 mg/dl y cociente colesterol de las lipoproteínas de alta densidad/triglicéridos.

Considerando la distribución de la edad en cuatro grupos al igual que en los varones, se presenta seguidamente estos resultados.

Tabla XXXI. Variables predictoras de mortalidad por todas las causas en mujeres libres de eventos con la edad estratificada en cuatro grupos.

	HR (IC del 95%)	p
<b>Edad</b>		
18 a 49 años	1 (referencia)	
50 a 59 años	4,21 (0,76-23,31)	0,100
<b>60 a 70 años</b>	<b>5,68 (1,07-30,27)</b>	<b>0,042</b>
<b>Mayor de 70 años</b>	<b>34,82 (7,34-165,26)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Diabetes Mellitus</b>		
No	1 (referencia)	
Sí	<b>2,25 (1,17-4,34)</b>	<b>0,015</b>
<b>Índice tobillo-brazo</b>		
≥0,9	1 (referencia)	
<0,9	1,28 (0,53-3,13)	0,586

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza. Las variables predictoras que se han considerado han sido: edad agrupada en cuatro categorías, corte del ITB en 0,9, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, estado de fumador, hipercolesterolemia con corte en 200 mg/dl y cociente colesterol de las lipoproteínas de alta densidad/triglicéridos.

Tabla XXXII. Variables predictoras de morbilidad y mortalidad de causa CV en mujeres libre de eventos con la edad estratificada en cuatro grupos.

	HR (IC del 95%)	p
<b>Edad</b>		
18 a 49 años	1 (referencia)	
50 a 59 años	2,75 (0,41-18,70)	0,301
60 a 70 años	4,87 (0,79-30,15)	0,089
<b>Mayor de 70 años</b>	<b>15,65 (2,84-86,26)</b>	<b>0,002</b>
<b>Índice tobillo-brazo</b>		
≥0,9	1 (referencia)	
<0,9	1,25 (0,36-4,34)	0,726

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza. Las variables predictoras que se han considerado han sido: edad agrupada en cuatro categorías, corte del ITIB en 0,9, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, estado de fumador, hipercolesterolemia con corte en 200 mg/dl y cociente colesterol de las lipoproteínas de alta densidad/triglicéridos.

Tabla XXXIII. Variables predictoras de la mortalidad combinada por todas las causas y morbilidad de causa CV en mujeres libre de eventos con la edad estratificada en cuatro grupos.

	HR (IC del 95%)	p
<b>Edad</b>		
18 a 49 años	1 (referencia)	
<b>50 a 59 años</b>	<b>6,86 (1,84-25,57)</b>	<b>0,004</b>
<b>60 a 70 años</b>	<b>8,45 (2,25-31,73)</b>	<b>0,002</b>
<b>Mayor de 70 años</b>	<b>29,19 (8,18-104,18)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Diabetes Mellitus</b>		
No	1 (referencia)	
Sí	<b>1,89 (1,11-3,22)</b>	<b>0,019</b>
<b>Índice tobillo-brazo</b>		
≥0,9	1 (referencia)	
<0,9	1,26 (0,61-2,59)	0,538

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza. Las variables predictoras que se han considerado han sido: edad agrupada en cuatro categorías, corte del ITB en 0,9, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, estado de fumador, hipercolesterolemia con corte en 200 mg/dl y cociente colesterol de las lipoproteínas de alta densidad/triglicéridos.



En las mujeres de la muestra analizada, el ITB no ha resultado ser una variable independiente de morbimortalidad, destacando como factores predictores la edad y la DM que sí ha demostrado ser una variable independiente en este grupo de participantes.

## 5 Discusión

### 5.1 Sumario

Los resultados de este estudio han mostrado una tasa de incidencia bruta de ECV y mortalidad así como sus combinaciones, más elevada en pacientes con un ITB<0,9 que aquellos que lo presentan dentro de los límites normales. Después de ajustar por los FRCV clásicos, se ha respondido parcialmente al objetivo principal planteado, demostrando el ITB patológico un poder predictivo en la mortalidad por todas las causas en varones sin ECV previa procedentes de una muestra de origen poblacional; casi alcanza el nivel de predicción en el combinado mortalidad por todas las causas y morbilidad de causa CV ( $p=0,076$ ) y no ha demostrado ser predictor en el combinado morbilidad de causa CV y mortalidad de causa CV. En las mujeres, el ITB patológico no se ha asociado de modo independiente a ninguna de las variables de desenlace referidas. Por tanto, en esta muestra, un ITB bajo es predictor de mortalidad por todas las causas en varones sin episodios CV previos.

En el conjunto de la muestra, los principales FRCV clásicos (edad, HTA, DM, hipercolesterolemia y tabaco consumido) están más presentes en aquellos pacientes con un ITB patológico, presentando esta asociación diferencias por género, lo que ha motivado que se hayan valorado por separado mujeres y hombres. También ha influido en esta separación, el que todos los eventos sucedidos en el seguimiento fueron significativamente más frecuentes en varones que en mujeres, aún cuando un ITB<0,9 lo era más frecuente en mujeres que en varones. A ello se añade el hecho de que se admite que hay poca información para determinar si la asociación de un ITB patológico con la ECV difiere por género<sup>99</sup>. En este sentido, este estudio aporta información separada para mujeres y hombres y por ello mismo, al presentarse de este modo, podría explicar también parte de las discrepancias encontradas en otros trabajos.

## 5.2 Características de la muestra

El presente estudio es un estudio de cohortes prospectivo, en el que se ha seguido durante un periodo de 10,6 años a una muestra representativa de la provincia de Albacete, con el fin de determinar la prevalencia de AP diagnosticada mediante la determinación del ITB, su relación con los diferentes FRCV y su relación tanto con la morbimortalidad global como cardiovascular.

La muestra se obtuvo del censo de la provincia de Albacete. La técnica de selección fue un muestreo aleatorio y estratificado, con el fin de evitar el sesgo de selección que suele estar presente en estudios realizados en pacientes tanto en atención primaria como en atención especializada.

El tamaño muestral fue de 1170 individuos. Muestra que podría considerarse pequeña, pero que un cálculo "*a posteriori*" ha puesto de manifiesto que tenía poder suficiente (82,3%) para responder a los objetivos planteados. Durante el seguimiento se perdieron 170 sujetos, es decir un 14,5%, muy parecido al obtenido por *Li X et al*<sup>100</sup> (14%) con tan solo tres años de seguimiento. Pérdidas que pueden considerarse aceptables, ya que es a partir del 15% cuando el estudio pudiera cuestionarse<sup>101</sup>. Tras comparar entre ambos grupos las principales variables sociodemográficas y antropométricas (edad, género, PAS, PAD, IMC), antecedentes familiares de CI, ITB y variables analíticas (glucosa, CT, cHDL y triglicéridos), y los FRCV (HTA, DM, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, bajo cHDL, obesidad, tabaco, ITB <0,9), solo se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en las cifras de PAS, colesterol total, colesterol no HDL e ITB, si bien estas diferencias no fueron clínicamente relevantes, considerando similares ambos grupos y por tanto, confirmando una correcta aleatorización, con ausencia de un sesgo de selección y la no influencia de estas pérdidas en los resultados obtenidos<sup>102</sup>.

Si comparamos la prevalencia de los FRCV de nuestro estudio con otros realizados en España, puede apreciarse que son similares. En el caso de la HTA, la prevalencia observada fue del 42,3%, superior a la del estudio ERICE<sup>103</sup> (37,6%) y a la obtenida por *Ortiz et al*<sup>104</sup> (29,3%). En el estudio ERICE, se mostró además la prevalencia por regiones. En la región del sureste, donde estaría situada la muestra de este estudio se obtuvo una prevalencia muy similar (42%)<sup>103</sup>. En cuanto a la obesidad, la prevalencia de este estudio (26,6%) fue superior a la obtenida en el estudio ERICE<sup>103</sup> (22,8%) en el conjunto de la población. Sin embargo, al considerar la población del sureste, la prevalencia fue más parecida a la obtenida por nosotros (26,5%), y *Sanchez et al*<sup>105</sup>, obtuvieron en población laboral española, un 15,5%, diferencia que puede atribuirse a los distintos resultados obtenidos entre regiones españolas. Referente a la prevalencia de DM, el resultado de este estudio (9,4%) fue similar al de *Goday et al*<sup>106</sup> (10,3%). En el caso de la hipercolesterolemia la prevalencia fue del 48,9%, ligeramente superior a la obtenida en el estudio ERICE donde hallaron una la prevalencia del 46,7%, y en el caso del tabaquismo la prevalencia en este estudio fue del 32,3%, prácticamente igual a la obtenida en el estudio ERICE (32,2%)<sup>103</sup>.

La prevalencia de individuos con un ITB patológico (menor de 0,9) fue del 6,8% similar a la reflejada por *Fores et al* (7,6%), e inferior a la obtenida en el estudio ESTIME (10,2%)<sup>107</sup>.

Los resultados de la prevalencia de los principales FRCV de nuestro estudio no difieren en general de los estudios consultados, ni la prevalencia del ITB patológico, aunque se observan algunas diferencias las cuales pueden ser explicadas por la edad media de los participantes de cada estudio, la procedencia del mismo y el modo de medida de las variables.

### 5.3 Distribución del ITB en población general

La media del ITB en el presente estudio fue de 1,05 (DE=0,1), encontrándose dentro de los valores considerados normales. Al diferenciar por género, dicha normalidad también fue observada tanto en mujeres (1,04; DE=0,1) como en hombres (1,07; DE=0,1), apreciándose diferencias significativas entre ambos sexos, resultando menor en las mujeres que en los hombres, de acuerdo con la mayoría de estudios realizados<sup>108</sup>.

Al comparar la media del ITB en los grandes grupos de edad, como era de esperar los valores medios disminuían conforme el grupo de edad aumentaba, aunque también dentro de la normalidad. Lo mismo sucedió cuando se consideró el ITB patológico, cuya proporción aumentaba igualmente con la edad, hecho ya conocido<sup>109</sup>. En el presente estudio se ha podido observar un descenso en los niveles del ITB a partir de los 50 años, el cual vuelve a disminuir marcadamente a partir de los 70 años, incluso en esta edad se invierte la media del ITB haciéndose menor en hombres que en mujeres, hecho no sucedido en edades anteriores. Similares hallazgos encontraron *Lamina et al*<sup>110</sup> donde a partir de los 45 años observaron un aumento de la prevalencia de EAP, más acusada en su caso en varones que en mujeres, diferencia que se hace más evidente a partir de los 74 años.

La prevalencia del ITB patológico en la muestra global del nuestro estudio fue de 6,8% siendo mayor en mujeres (8,2%), que en hombres (5,1%). En el mismo sentido, aunque con una prevalencia mayor del ITB patológico, *Collins et al*<sup>111</sup> encontraron en mujeres afroamericanas (26,9% frente al 19,4% en varones de la misma raza) y en mujeres hispánicas (14,9% frente al 11,9% en hombres de la misma raza), pero no en la raza blanca (7,5% en mujeres, similar a nuestro estudio, frente a 19,4% en hombres de raza blanca). También *Hiramoto et al*<sup>112</sup> encontró una prevalencia de EAP ligeramente superior en mujeres (12%) que en hombres (11%), al igual que *Eraso et al*<sup>113</sup> que también halló una mayor

prevalencia de EAP en mujeres (5,6%) que en varones (3,5%) pero en una frecuencia menor.

*Lahoz et al*<sup>114</sup> en población general sin antecedentes de EAP, también encontraron una media considerada normal en las cifras de ITB (1,08; DE= 4,3), cuyos participantes tenían un rango de edad entre 60 y 79 años, muy parecida a la obtenida en este trabajo (1,05; DE=0,1), aunque resulta algo menor cuando consideramos las edades de la población objeto de nuestro estudio (ITB de 1,04; DE=0,1 entre 60 y 69 años y 1,00; DE=0,1 en los  $\geq 70$  años) . La prevalencia de ITB patológico observada por *Lahoz et al* fue del 3,4%, inferior al del presente estudio (6,8%). En ambos estudios, en estos grupos elevados de edad la disminución de los niveles de ITB ha sido mayor en varones que en mujeres.

Otros autores, en cambio, como *Manzano et al*<sup>115</sup>, en el estudio MERITO, valoraron pacientes entre los 50 y los 80 años, diagnosticados de diabetes o SCORE mayor del 3%, observando en este caso una prevalencia de un ITB patológico mucho mayor (26,2%). Situación que se aproxima a la obtenida en los pacientes diabéticos de nuestro estudio (17,5%), si tenemos en cuenta que en nuestro caso el rango de edad incluye a personas más jóvenes.

*Newman et al*<sup>73</sup> observaron una media del ITB de 1,07 (DE= 0,17), ligeramente superior a la observada en nuestro estudio (1,05), pero dentro de la normalidad en ambos casos; la muestra la componían individuos mayores de 65 años y que habían padecido ECV previa. El ITB patológico observado por estos autores (12,4%) fue superior al obtenido en este estudio, lo cual podría explicarse por incluir pacientes con una edad más avanzada y la presencia de una mayor frecuencia de FRCV. Al contrario que en este trabajo, en el de *Newman et al* había un mayor porcentaje de hombres con un ITB patológico (13,8%) que en mujeres (11,4%). Ambos estudios coinciden en que el ITB disminuye con el aumento de la edad.

En resumen, las poblaciones valoradas, incluido el estudio objeto de esta tesis, coinciden en que los valores medios del ITB disminuyen con la edad, siendo esta disminución perceptible a partir de los 45-50 años y más acusada alrededor de los 60-70 años tanto en mujeres como en hombres. En sentido inverso, un ITB patológico aumenta con la edad. En cuanto al ITB patológico, se observa que puede estar elevado tanto en mujeres como en hombres.

#### 5.4 Relación entre el ITB y otros FRCV

Otros autores han relacionado la EAP con algunos FRCV como, la edad, el tabaquismo, la DM<sup>116,117</sup>, HTA, la hipercolesterolemia, y niveles bajos de cHDL. Por el contrario no han encontrado relación de la EAP con la obesidad<sup>62</sup>. En este estudio la EAP, definida por unos niveles de ITB<0,9, se ha relacionado con tener mayor edad, padecer HTA, DM e hipercolesterolemia. No se ha relacionado en cambio con la obesidad y el porcentaje de fumadores, pero sí había significativamente un porcentaje mayor de fumadores en los hombres (69,2% con ITB<0,9 frente a 44,4% sin EAP;  $p=0,013$ ) que en las mujeres. Los fumadores fumaban significativamente más en los pacientes con EAP, tanto en el conjunto de la muestra como en los varones, relación ya conocida y clásica<sup>109</sup>. Tanto las cifras de PAS y PAD como la HTA se relacionaron de manera estadísticamente significativa con la EAP, al igual que en estudio realizado por *Mostaza et al* (MERITO II)<sup>118</sup>. *Meijer et al*<sup>65</sup>, observaron al diferenciar la relación de los FRCV por género, que las cifras de PAS y PAD en varones no se asociaron estadísticamente al igual que la PAD en el presente estudio. Sí encontraron diferencias en la HTA, situación no concordante con nuestros resultados. Las cifras de colesterol total se relacionaron de forma estadísticamente significativa con un ITB patológico en la muestra global, al igual que los resultados obtenidos en este trabajo, pero no en mujeres. *Newman et al*<sup>73</sup>, mostraron que en la muestra libre de ECV previa, se relacionaban cifras más altas de colesterol total y con

niveles más bajos de ITB de forma estadísticamente significativa. Al diferenciar por género y relacionar las cifras de colesterol total e ITB, ocurría al revés que en el nuestro; apreciaron diferencias significativas en mujeres pero no en hombres. También hallaron una asociación estadísticamente significativa con los niveles altos de triglicéridos y cHDL al igual que en este estudio. En cambio, no se apreciaron diferencias significativas entre el IMC y niveles de ITB ni en el estudio de *Newman et al* ni en el presente estudio.

*Wattanakit et al*<sup>119</sup> en población diabética, encontró asociación con el hábito tabáquico y con los niveles más altos de triglicéridos, pero no con el CT ni con el cHDL ni la HTA. Dentro de los diabéticos tenían un mayor riesgo de EAP aquellos que ya estaban diagnosticados y eran tratados con insulina respecto a los pacientes de reciente diagnóstico.

Parece que de modo global la EAP se encuentra asociada a los principales FRCV, difiriendo entre ellos cuando se valora separadamente por género. Posiblemente, además de las características inherentes al género, los diferentes estilos de vida entre hombres y mujeres puedan explicar el que un ITB patológico se encuentre más relacionado con unos FRCV que con otros cuando se valoran separadamente mujeres y hombres.

## 5.5 Relación del ITB con la morbimortalidad

Al realizar el análisis entre el ITB y los eventos cardiovasculares tanto mortales como no mortales, se consideró patológico el punto de corte del ITB en valores menores de 0,9, ya que, por debajo de esta cifra se ha asociado con mayor riesgo cardiovascular tanto en hombres como en mujeres<sup>120</sup>.



### 5.5.1 Morbilidad cardiovascular

En el conjunto de la muestra de nuestro estudio, los eventos CV no mortales (CI, ACV y AP) ocurrieron con más frecuencia en los individuos que tenían un ITB inferior a 0,9, un 7,5% frente al 4,6% de los individuos con un ITB normal, pero el RR aunque positivo (1,84; IC 95%: 0,79-4,28) no fue significativo.

*Weatherley et al*<sup>84</sup> encontraron unas tasas de incidencia de 22 episodios por 1000 personas-año (IC 95%: 14-34) superior al del presente estudio. *Criqui et al*<sup>121</sup> obtuvo una tasa de incidencia muy similar de 23,1 por cada 1000 personas-año. Y *Salameh et al*<sup>122</sup> también obtuvo una mayor incidencia con una tasa de 31,1 por cada 100 personas-año ( $p=0,002$ ). Esta mayor incidencia de eventos CV la refleja *Diehm et al*<sup>123</sup>, siendo más del doble la frecuencia de mortalidad o eventos CV en los individuos con un ITB 0,7-0,9, acentuándose conforme disminuían los niveles de ITB, de modo que en los pacientes cuyo ITB era menor o igual a 0,5 tenían cerca de 5 veces más riesgo de eventos CV. Situación parecida se observó en el estudio de *Lee et al*<sup>124</sup>, que en pacientes con IAM observó una incidencia mayor, cuanto menor era el valor del ITB pero no apreciaron diferencias significativas, así los que tenían un ITB entre 0,9-0,7 tuvieron una incidencia del 10,4% y con un ITB <0,7 de 17,5%. Sí hubo diferencias significativas en el caso de los ictus, cuya incidencia en pacientes con ITB entre 0,9-0,7 fue del 8,8% y en los que tenían un ITB <0,7 del 11,1%.

*Hooi et al*<sup>79</sup>, observaron una tasa de incidencia de 80 episodios de ECV por cada 1000 personas-año, muy superior a la encontrada en este estudio (7 casos de ECV por cada 1000 personas-año), lo que quizás podría estar influido por la mayor edad de los participantes y presentar antecedentes personales de ECV previa.

### 5.5.2 Mortalidad cardiovascular

Se observó en nuestro estudio un RR crudo con respecto a mortalidad CV de, 3,37; (IC 95%: 1,49-7,62), y al igual que los eventos esta también fue más elevada en varones (RR=5,51; IC 95%: 1,84-16,5;  $p=0,002$ ), no siendo así en las mujeres (RR=2,08; IC 95%: 0,61-7,07;  $p=0,240$ ).

*Hooi et al*<sup>78</sup> obtuvo unas tasas de incidencia globales de mortalidad CV de 44 fallecidos de causa CV 44 por cada 1000 personas-año, muy superiores a las 8 por cada 1000 personas-año de este estudio quizás por los mismo motivos comentados de presentar una muestra con una mayor edad y la influencia de tener ECV previa. *Diehm et al*<sup>81</sup>, también encontraron una mortalidad superior a la nuestra con una tasa de incidencia de 16 fallecidos por causa CV (IC 95%: 13-19) por 1000 personas-año, pero más cercana a la del presente estudio. La incidencia obtenida por *Diehm et al* es muy similar a la hallada en el trabajo de *Newman et al*<sup>75</sup>, de 16 por cada 1000 personas-año, en la muestra más similar a la de este trabajo, que no tenía antecedentes de ECV previa.

También *Merino et al*<sup>125</sup> hallaron una mayor mortalidad cardiovascular en los individuos con EAP de un 8,6% y una menor supervivencia libre de eventos, muy similar a la mortalidad hallada en el presente estudio, 8,8%. *Espinola-Klein et al*<sup>126</sup> obtuvo una mortalidad de causa cardiovascular ligeramente superior (10,2%). *Lee et al*<sup>124</sup> diferenció dentro de la mortalidad CV en la causada por infarto agudo de miocardio (IAM) e ictus siendo solo estadísticamente significativa en el caso del IAM al ajustar por edad sexo antecedentes de diabetes y ECV previa. *Resnick et al*<sup>78</sup> obtuvo una tasa de incidencia por cada 1000 personas-año de 24, superior a este estudio, en probable relación con la mayor edad de los pacientes incluidos en el estudio, mayores de 45 años. *Suominen et al*<sup>127</sup>, en cambio obtuvo una incidencia (OR=2,21; IC 95%:1,60-3,08) algo menor a la de este estudio. *Doobay et al*<sup>128</sup>, realizó una revisión

sistemática donde el RR de la población total consultada fue muy similar al nuestro (RR=3,23; IC 95%:2,68-3,88).

La mortalidad CV fue mayor en los individuos cuyos niveles de ITB fueron menores según refleja el estudio de *Li X et al*<sup>10</sup>, según el cual, los individuos que tenían unos niveles de ITB $\leq$ 0,4 tenían un riesgo 5 veces mayor de morir de causa CV. *Lamina et al*<sup>10</sup>, observaron que por cada descenso de 0,1 en el ITB la mortalidad tanto CV como la total aumentaba en un 20-35%. Las curvas de supervivencia de su estudio también mostraban una menor supervivencia en los pacientes con un ITB patológico al igual que en el presente estudio aunque ellos lo analizaron de forma global y no por género.

Por tanto, puede inferirse que las tasas de incidencia de mortalidad de causa CV son menores que el resto de estudios, como corresponde quizá a un estudio situado en un área de bajo riesgo CV.

### 5.5.3 Mortalidad por todas las causas

Al igual que en los casos anteriores la mortalidad por todas las causas ha sido mayor en los pacientes con un ITB patológico, un 21,3% frente a un 7,6% en aquellos que tenían un ITB normal, siendo más marcada esta diferencia en varones, cuya mortalidad global fue de un 42,3% en aquellos pacientes que presentaban un ITB patológico, frente al 9,3% observado en aquellos que tenían un ITB normal, diferencias estadísticamente significativas. Datos que concuerdan con el RR crudo encontrado en la muestra total (RR=3,27; IC 95%: 1,94-5,52) y en hombres (RR=5,58; IC 95%: 2,87-10,84), pero no en mujeres. Al comparar la probabilidad de supervivencia se apreció en hombres, pero no en mujeres una disminución de esta en aquellos pacientes con ITB patológico, al igual que lo mismo ocurría en el estudio de *Lamina C et al*<sup>10</sup>, donde después de unos 13 años de seguimiento era cercana al

40% en la muestra global, pero sin diferenciar por género como en el presente estudio.

Después del ajuste se observó en nuestro estudio que el ITB patológico era un predictor independiente de mortalidad por todas las causas (edad estratificada en cuatro grupos de edad), (HR=2,29; IC del 95%:1,13-4,61) en varones libre de eventos, no así en mujeres (HR=1,28; IC del 95%:0,53-3,13).

*Diehm et al*<sup>81</sup> encontraron unas tasas de incidencia en pacientes con EAP asintomáticos de 60 muertes por cada 1000 personas-año, unas tres veces superior a las observadas en el presente estudio (21 muertes por cada 1000 personas-año) y similar a la obtenida por *Alzamora et al*<sup>129</sup> (27 fallecimientos por 1000 personas-año), sin embargo no resultó significativa la relación entre la mortalidad y el ITB patológico (HR=1,5; IC 95%: 0,9-2,4; p=0,141). *Hooi et al*<sup>79</sup> hallaron una incidencia de mortalidad casi el doble que el observado en nuestra población (44 fallecimientos por 1000 personas-año). Estos mismos autores encontraron en varones una HR de 1,7 (IC 95% 1,1-2,6), pero no en mujeres, al igual que nuestro estudio, de las que solo pudieron aportar una HR por mortalidad de causa CV de 1,3 (IC 95%:0,7-2,3), por tanto no significativa. *Heald et al*<sup>80</sup> encontraron un RR de mortalidad por todas las causas de 2,35; (IC 95%:1,66-3,32), similar a la HR de los varones del presente estudio y mayor el RR obtenido por *Hanssen et al*<sup>82</sup> en una cohorte seguida durante 17 años (RR=2,02; IC 95%:1,47-2,76) y *Resnick et al*<sup>78</sup> (HR=1,69; IC 95%:1,34-2,14) después de ajustar por los FRCV clásicos. La incidencia obtenida por estos últimos autores fue de 54 fallecimientos por todas las causas, más del doble que el hallado en nuestro estudio.

En general, los estudios de cohortes valorados (excepto el estudio de *Alzamora et al*<sup>107</sup>), han encontrado relación entre un ITB<0,9 y mortalidad por todas las causas ajustado por género. Apenas alguno que incluya a las mujeres por separado como es nuestro caso (ya se han comentado los motivos por los que este estudio se presenta de este

modo) excepto *Hooi et al*<sup>79</sup> que hallaron resultados en la misma dirección que el nuestro. Por tanto, el resultado obtenido en varones es concordante con los estudios comparados, excepto que en el nuestro las tasas brutas de mortalidad global fueron entre dos y tres veces inferiores al resto de estudios y similar al realizado en un área mediterránea<sup>129</sup>.

### **5.5.1 Combinados morbilidad CV + mortalidad de causa CV y morbilidad CV + mortalidad por todas las causas**

En nuestro estudio se encontraron pocos episodios durante el seguimiento, como corresponde a un área de bajo riesgo CV.

Por ello, se ha agrupado el análisis en dos variables de desenlace combinadas: morbilidad de causa CV y mortalidad de causa CV por un lado y morbilidad de causa CV y mortalidad por todas las causas por otro.

En ambos casos, aunque el RR crudo (tabla XIX) presentó una relación positiva y significativa entre el ITB<0,9 y estos dos episodios combinados en la muestra global y en hombres, pero no en mujeres, al ajustar por otras variables no se ha hallado en el presente estudio asociación del ITB bajo con ninguno de ellos, tanto en hombres como en mujeres, aunque en hombres se aprecia una tendencia a esta asociación en el combinado morbilidad CV y mortalidad por todas las causas (HR=1,73; IC 95%: 0,95-3,16; p=0,076), Estos resultados son similares aunque solo en parte, a los obtenidos por *Alzamora et al*<sup>129</sup> que obtuvieron una asociación significativa del ITB<0,9 con la morbimortalidad (HR=1,8; IC 95: 1,4-2,5), pero no en cambio en la mortalidad por todas las causas (HR=1,5; IC95%: 0,9-2,4; p=0,141) en una cohorte seguida durante cuatro años y ajustada por los principales FRCV. En el caso del combinado morbilidad de causa CV y mortalidad de causa CV, *Merino et al*<sup>125</sup> encontraron un RR de 3 (p=0,003, no aporta el estudio el IC) de presentar el combinado IAM fatal y no fatal + muerte de causa CV en aquellos pacientes varones con ITB<0,9, después de ajustar por FRCV y

ECV previa. Quizá la inclusión de esta variable y una edad comprendida entre 55 y 74 años pueda explicar en parte la diferencia con nuestro estudio. Por otra parte, como se ha comentado anteriormente, hay poca información para determinar si la asociación de un ITB patológico con la ECV difiere por género<sup>99</sup>, lo que podría también explicar parte de las discrepancias encontradas con otros trabajos.

## 5.6 Fortalezas y limitaciones

Son tres las fortalezas aportadas por nuestro estudio. La primera, que la muestra fue obtenida de modo aleatorio procedente de una provincia española y seguida en sentido prospectivo hasta la aparición de los primeros episodios, especialmente los relacionados con la mortalidad, durante 10,7 años, eliminando con ello el sesgo de selección. La segunda, que se han valorado primeros episodios durante el seguimiento, por lo que la exclusión del estudio de los pacientes que ya habían padecido una ECV, proporciona a la EAP un valor predictivo no mediado por estos pacientes, los cuales suelen presentar mayor morbimortalidad. La tercera, que en la descripción y en el análisis se ha incluido a la población entre un rango de edad entre 18 y 91 años, teniendo como referencia en los cálculos al grupo más joven. Situación no observada en ninguno de los estudios consultados.

Como principal limitación, la referida al tamaño muestral. Su cálculo se realizó para el primer corte del estudio con otro objetivo y no el aplicado al tamaño muestral de una cohorte. Aunque un cálculo “*a posteriori*” ha aportado un poder estadístico del estudio de un 82,3%, suficiente para contestar a las hipótesis planteadas y demostrando la relación del ITB  $<0,9$  con el importante “*end point*” que representa la mortalidad por todas las causas en varones. Sin embargo, no se ha hallado relación con el resto de variables de desenlace, ni con las mujeres, relación que la mayoría de estudios han encontrado. Quizá un

tamaño muestral mayor hubiera podido demostrar alguna de estas relaciones.

## 5.7 Consideraciones finales.

En la mayoría de estudios, el ITB patológico se ha asociado con un elevado riesgo de ECV y mortalidad de causa CV<sup>130</sup> y por todas las causas<sup>78</sup>. Nuestro estudio es consistente en que un ITB<0,9 es un predictor independiente de mortalidad por todas la causas en varones que aún no han padecido los eventos medidos, además de relacionarse estrechamente con los FRCV, de acuerdo con otros autores<sup>65</sup>.

Por tanto, parece lógico pensar que habría que realizar la determinación del ITB a aquellos pacientes expuestos a enfermedad CV y mortalidad, con el objeto de reclasificarlos en pacientes de muy alto riesgo y tratar los FRCV asociados como si de prevención secundaria se tratase. Por tanto, la medición del ITB es de gran importancia clínica, y aunque aún no parece claro a quién determinarlo<sup>131</sup> podría aconsejarse su medida a todos los pacientes mayores de edad (nuestros resultados indican  $\geq 70$  años), considerando la edad en 50 años sobre todo en diabéticos<sup>66</sup> y en aquellos individuos que presenten uno o más FRCV<sup>132</sup> en tanto no se disponga la evidencia de la eficacia de un cribado. En este sentido, *Ferket et al*<sup>134</sup> en una reciente revisión de múltiples guías de cribado de EAP, concluyen que éstas presentan variaciones entre sus recomendaciones, ofreciendo dudas si las medidas tomadas consecuentemente tras el cribado serían efectivas. En tanto no se dilucide la importancia del cribado, se acepta que el diagnóstico de EAP mediante el ITB puede realizarse en la población referida anteriormente y tratar los FRCV como se ha comentado, incluso podría incorporarse a una ecuación de riesgo en la que la determinación del ITB mejoraría el pronóstico<sup>134</sup>. Aún aceptando esta recomendación, se ha descrito recientemente en el estudio PERIFERICA que el número de pacientes con EAP que alcanzan objetivos terapéuticos es muy bajo<sup>133</sup>.

Por tanto, nuestros resultados aconsejan, al menos en la población más susceptible de padecer EAP, determinar su diagnóstico mediante la medición del ITB, la cual es una técnica sencilla y barata, aunque el tiempo empleado en su medida requeriría apoyo técnico<sup>135</sup> y diagnosticar la EAP en el punto de corte  $<0,9$ , mientras se logra un acuerdo tanto en la técnica de medida, como los puntos de corte a considerar en el diagnóstico de la EAP y la conveniencia de realizar o no un cribado en la población<sup>99</sup>.



## 6 Resumen

### Introducción

La ECV es uno de los principales problemas de salud en el mundo, sobre todo en los países desarrollados y en vías de desarrollo, así como la primera causa de mortalidad en nuestro país.

Los FRCV tradicionales se encuentran asociados a la extensión y severidad de las lesiones ateroscleróticas, por lo que la detección de estas lesiones antes de que aparezcan las complicaciones clínicas no solo sería de gran utilidad a la hora de mejorar la predicción del RCV y un mejor abordaje clínico, sino que constituye un tema de constante preocupación y actualidad. Una de las técnicas que permite detectar estas lesiones, y que es la que ocupa el presente estudio, es la medición del ITB.

El ITB es la prueba más comúnmente realizada para valorar la existencia de EAP en miembros inferiores, ya que es una prueba sencilla, no invasiva, barata y con una gran sensibilidad y especificidad. El ITB se calcula dividiendo la PAS braquial más alta entre la presión arterial medida en miembros inferiores a nivel de la arteria pedia o tibial posterior con ultrasonidos. Si este resultado es menor de 0,9, el diagnóstico de EAP quedaría establecido.

La prevalencia de la EAP valorada por el ITB está relacionada estrechamente con la edad, aumentada en los grupos de mayor edad, siendo en población general muy variable según las poblaciones estudiadas, las enfermedades asociadas y los grupos de edad considerados.

La EAP se ha relacionado con una mayor presencia de FRCV y con la aterosclerosis en otros territorios vasculares. La detección de la ECV subclínica también se ha asociado con mayor riesgo de presentar

ECV. Así, los pacientes con EAP subclínica tenían una mayor prevalencia de enfermedad coronaria, ictus y placas de ateroma a medida que disminuían los niveles del ITB, no estando clara esta asociación por género. En lo referente a la mortalidad también fue mayor en los pacientes con un ITB patológico tanto en la mortalidad total como la de causa CV. Dada la variabilidad de la prevalencia del ITB y la posible diferencia que pudiera haber por género, estábamos en condiciones de valorar estas cuestiones en un estudio de cohortes prospectivo. Para ello, se plantearon los siguientes objetivos.

## **Objetivos**

El objetivo principal de este estudio ha sido valorar el significado pronóstico de los niveles bajos del ITB en la mortalidad por todas las causas y en el combinado morbilidad CV y mortalidad, tanto CV como por todas las causas en una muestra poblacional libre de eventos y separado por género, con un seguimiento de 10,7 años.

Los objetivos secundarios fueron:

- Conocer la distribución del ITB por edad y género.
- Describir la relación entre los niveles del ITB patológico y los principales FRCV.
- Evaluar la asociación entre los niveles del ITB patológico y otras variables sociodemográficas.

## **Material y métodos**

El diseño corresponde a un estudio de cohortes en la provincia de Albacete. La cohorte fue valorada en dos ocasiones: la primera entre los años 1992-1994 y la segunda entre los años 2004-2006. La muestra procede de los habitantes de la provincia de Albacete  $\geq 18$  años.

El tamaño muestral se calculó según la prevalencia de AP (1,4%) observada en un estudio anterior realizado en el Centro de Salud Zona III de Albacete. Se realizó un muestreo estratificado y bietápico con etapas proporcionales al tamaño de la población que contienen.

La información del presente estudio se recogió de los Centros de Salud de la provincia de Albacete a los cuales estaban adscritos los participantes. Las variables registradas en un primer examen fueron datos sociodemográficos, AF de CI, antecedentes personales de CI, AP, ACV, ECV, HTA, DM, hipercolesterolemia, hábito tabáquico, grado de obesidad, peso, talla, IMC, PAS, PAD, glucemia, niveles de CT, cHDL, colesterol no HDL, triglicéridos e ITB. En un segundo examen se recogieron los eventos sucedidos y fecha de los mismos (angor, IAM, ACV y AP). En caso de fallecimiento se anotó la causa.

Para contestar a los objetivos planteados y valorar la influencia del ITB sobre la mortalidad por todas las causas y episodios CV como primer evento sucedido durante el período de seguimiento, se ha realizado la construcción de varios modelos de regresión de Cox, tras comprobar el cumplimiento de la proporcionalidad de los riesgos instantáneos. Los modelos se han construido tanto para las mujeres como para los hombres por separado. Se ha ajustado por las variables que podían producir confusión y que constituían una buena justificación teórica: edad agrupada en cuatro grupos, consumo de tabaco, HTA, DM, obesidad, hipercolesterolemia y cociente cHDL/triglicéridos.

## **Resultados**

El tamaño muestral definitivo fue de 1170 participantes. La edad media de 47,2 años (DE=17,4); 56,6% eran mujeres y 43,4% hombres.

Al valorar los FRCV se apreciaron diferencias significativas entre mujeres y hombres en el porcentaje de fumadores, cantidad de tabaco consumido, colesterol y triglicéridos, siendo mayor en varones. En

cambio, la obesidad, el nivel de cHDL, el cociente cHDL/TG y el ITB presentaron resultados más altos en mujeres.

Se observó un aumento escalonado del ITB patológico ( $<0,9$ ) conforme aumentaba el grupo de edad. En el caso de las mujeres, aquellas que tenían niveles de ITB menores de 0,9 se encontraban con mayor frecuencia en el grupo de los 45 a los 64 años. Los varones presentaban una distribución del ITB similar al grupo en conjunto: un nivel de ITB menor de 0,9 era más frecuente según aumentaban los intervalos de edad de forma estadísticamente significativa.

Durante el seguimiento se perdieron el 14,5% de los participantes, cifra que puede considerarse más que aceptable y que no difería de las personas que continuaron en el estudio, por lo que se pueden considerar ambos grupos similares, minimizando con ello el sesgo de selección.

La media del ITB fue similar en los grupos de edad hasta los 49 años, experimentando a partir de los 50 años un descenso, más acusado a partir de los 70 años. En todos los casos los valores medios estaban dentro de la normalidad y al diferenciar por género, las cifras de ITB fueron significativamente inferiores en las mujeres.

Los pacientes con un ITB patológico presentaron mayor edad tanto en hombres como en mujeres de manera estadísticamente significativa. En cuanto a los FRCV clásicos, los participantes con un ITB menor de 0,9 presentaban significativamente un mayor porcentaje de hipertensos y diabéticos, pero no de fumadores. En cambio, al tener en cuenta el género, las mujeres con un ITB patológico presentaban diferencias significativas solo en el número de hipertensas, al contrario que los hombres que presentaron diferencias significativas en el número de diabéticos y fumadores, pero no en el número de hipertensos.

Puede apreciarse en nuestro estudio como los RR crudos son más elevados de forma significativa en todos los episodios sucedidos, indicando con ello que el grupo de expuestos (ITB $<0,9$ ) padece más los

eventos que el grupo de no expuestos (ITB considerado normal). Ello sucede en todos los episodios valorados (excepto la morbilidad de causa CV), tanto en la muestra total como en los hombres, pero no en las mujeres, situación curiosa, ya que el ITB patológico es más frecuente en mujeres que en hombres, pero en aquellas ningún evento ha resultado significativo. Excepto la mortalidad de causa CV que no presenta diferencias entre el grupo de expuestos (hombres) y no expuestos (mujeres), el resto de eventos acontecidos por primera vez durante el seguimiento es significativamente mayor en hombres que en mujeres. Ello indica que por género hay diferencias importantes.

Al realizar el análisis ajustado y diferenciado por género, valores de  $ITB < 0,9$  resultaron predictores de mortalidad por todas las causas en varones ( $HR=2,29$ ; IC 95%: 1,13-4,61;  $p=0,021$ ) y casi alcanza la significación estadística en el combinado mortalidad por todas las causas y morbilidad de causa CV ( $HR=1,79$ ; IC 95%: 0,96-3,34;  $p=0,068$ ). En el caso de las mujeres no se apreciaron diferencias significativas en ninguna de las variables de desenlace valoradas.

## Discusión

La prevalencia de los principales FRCV de este estudio no difieren en general de los estudios consultados, ni la prevalencia del ITB patológico, el cual se encuentra dentro de los márgenes observados por otros investigadores (6,8%). Aún así, las diferencias encontradas podían ser explicadas por la edad media de los participantes de cada estudio, la procedencia del mismo y el modo de medida de las variables.

Las poblaciones valoradas, coinciden con los resultados obtenidos en este estudio, en que los valores medios del ITB disminuyen con la edad, siendo esta disminución perceptible a partir de los 45-50 años y más acusada alrededor de los 60-70 años tanto en mujeres como en hombres. En sentido inverso, un ITB patológico aumenta con la edad. En

cuanto al ITB patológico, se observa que puede estar elevado tanto en mujeres como en hombres.

Parece que de modo global la EAP se encuentra asociada a los principales FRCV, difiriendo entre ellos cuando se valora separadamente por género. Posiblemente, además de las características inherentes al género, los diferentes estilos de vida entre hombres y mujeres puedan explicar el que un ITB patológico se encuentre más relacionado con unos FRCV que con otros cuando se valoran separadamente mujeres y hombres.

En general el principal resultado de este estudio (el ITB patológico es un predictor independiente de la mortalidad por todas las causas en varones), es concordante con los estudios comparados. En cambio, en la combinación morbilidad CV y mortalidad por todas las causas, casi alcanza la significación estadística en varones, indicando con ello que en el presente estudio se han encontrado por género diferencias pronósticas del ITB patológico. Dado que la mortalidad por todas las causas es uno de los más importantes “*end point*” duros, debiera medirse el ITB, al menos en varones, a aquellos más susceptibles de padecer EAP, en espera de ensayos clínicos que valoren la eficacia de un cribado en la población.

## 7 Conclusiones

1ª. En la muestra del presente estudio, los valores medios del índice tobillo-brazo disminuyen con la edad en mujeres y hombres, especialmente a partir de los 70 años. En sentido inverso, el ITB patológico aumenta con la edad, efecto más marcado en hombres.

2ª. Un índice tobillo-brazo patológico se ha asociado de modo directo con los principales FRCV: edad, HTA, DM, fumar más cigarrillos e hipercolesterolemia.

3ª. Un valor del índice tobillo-brazo menor de 0,9 ha demostrado ser predictor de mortalidad por todas las causas en varones de una muestra de origen poblacional, seguida durante 10,6 años.

## 8 Bibliografía

---

- <sup>1</sup> Badimón L, Vilahur G, Padró T. Lipoproteins, Platelets and Atherothrombosis. Rev Esp Cardiol. 2009;62:1161-78.
- <sup>2</sup> Villar F, Banegas JR, Donado JM, Rodríguez-Artalejo F, editores. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Madrid: Visto Bueno; 2007.
- <sup>3</sup> Fuster V, Ross R, Topol EJ. Perspectiva histórica de la aterosclerosis y la arteriopatía coronaria. En: Springer-Verlag Ibérica. Aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria. Tomo I. Barcelona: 1997. p. 1-13.
- <sup>4</sup> Nota de prensa del Instituto Nacional de Estadística Enero 2014. [Citado el 30 de agosto de 2015] Available from: <http://www.ine.es/prensa/np830.pdf>.
- <sup>5</sup> Indicadores clave del Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social Septiembre 2010. [Citado el 30 de agosto de 2015] Available from: [http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/iclasns\\_docs/InformeC\\_INCLASNS.pdf](http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/iclasns_docs/InformeC_INCLASNS.pdf)
- <sup>6</sup> Fuster V, Ross R, Topol EJ. Aspectos generales. En: Springer-Verlag Ibérica. Aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria. Tomo I. Barcelona: 1997. p. 27-44.
- <sup>7</sup> O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. Rev Esp Cardiol. 2008;61:299-310.
- <sup>8</sup> Mata P, Alonso R, Mata N. Arterioesclerosis. Factores de riesgo e implicaciones en la calidad de vida. Medicine. 2001;8:2217-22.
- <sup>9</sup> Covas MI, Nyyssönen K, Poulsen HE, Kaikkonen J, Zunft, Kiesewetter H, et al. El efecto de los polifenoles del aceite de oliva sobre los factores de riesgo de enfermedad cardíaca: un ensayo aleatorizado. Ann Intern Med. 2006;145:333-41.



- <sup>10</sup> Alonso A, de la Fuente C, Martín-Arnau AM, de Irala J, Martínez JA, Martínez-González MA. Fruit and vegetable consumption is inversely associated with blood pressure in a Mediterranean population with a high vegetable-fat intake: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study. *Br J Nutr*. 2004;92:311-9.
- <sup>11</sup> Fitó M, Cladellas M, de la Torre R, Martí J, Alcántara M, Pujadas-Bastardes M, et al. Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: a randomized, crossover, controlled, clinical trial. *Atherosclerosis*. 2005;181:149–58.
- <sup>12</sup> Mitrou PN, Kipnis V, Thiébaud AC, Reedy J, Subar AF, Wirfält E, et al. Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med*. 2007;167:2461-8.
- <sup>13</sup> Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *Br Med J*. 2008;11;1337-44.
- <sup>14</sup> Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279-90.
- <sup>15</sup> Mucha L, Stephenson J, Morandi N, Dirani R. Meta-analysis of disease risk associated with smoking, by gender and intensity of smoking. *Gend Med*. 2006;3:279-91.
- <sup>16</sup> Edwards R. The problem of tobacco smoking. *Br Med J*. 2004;328:217-9.
- <sup>17</sup> Song YM, Cho HJ. Risk of stroke and myocardial infarction after reduction or cessation of cigarette smoking: a cohort study in Korean men. *Stroke*. 2008;39:2432-8.

- <sup>18</sup> Warren TY, Barry V, Hooker SP, Sui X, Church TS, Blair SN. Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42:879-85.
- <sup>19</sup> Kelley GA, Kelley KS, Franklin B. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in patients with cardiovascular disease: a metanalysis of randomized control trials. *J Cardiopulm Rehabil.* 2006;26:131-9.
- <sup>20</sup> Koba S, Tanaka H, Maruyama C, Tada N, Birou S, Teramoto T, et al. Physical activity in Japan population: asociativo with blood lipid levels and effects in reducing cardiovascular and all-cause mortality. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18:833-45.
- <sup>21</sup> Collins R, Peto R, MacMahon S. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trialin their epidemiological context. *Lancet.* 1990;335:827-38.
- <sup>22</sup> 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension TheTask Force for the management ofarterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension.* 2013;31:1281–357.
- <sup>23</sup> Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is the realtionship between serum colesterol and risk of premature death from coronary heart disease continous and graded findings in 356.222 primary screenes of the Multiple Risk Factor Intervention Trial ( MRFIT). *JAMA.* 1986;256:2823-28.
- <sup>24</sup> ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32:1769–818.
- <sup>25</sup> Rose G, Shipley M. Plasma colesterol concentration and death from coronary heart disease: 10 years results of the Whitehall Study. *Br Med J.* 1986;293:306-7.
- <sup>26</sup> Ramdomised trial of colesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;344:1383-89.

- <sup>27</sup> Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary Prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis prevention Study. *JAMA*. 1998;279:1615-22.
- <sup>28</sup> Lipid Study Group. Prevention of Cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-57.
- <sup>29</sup> Albaert AM, Glynn RJ, Fonseca FA, Lorenzatti AJ, Ferdinand JC, MacFadyen JG, et al. Race, ethnicity, and efficacy of rosuvastatin in primary prevention: The Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Am Heart J*. 2011;162:106-14.
- <sup>30</sup> Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
- <sup>31</sup> Wilson PWF. High density lipoprotein, low-density lipoprotein and coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1990;66:7A-10A.
- <sup>32</sup> Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis*. 2009;206:611-6.
- <sup>33</sup> Stein O, Stein Y. Atheroprotective mechanisms of HDL. *Atherosclerosis*. 1999;144:285-301.
- <sup>34</sup> Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32:1345-61.
- <sup>35</sup> Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice

(constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2012;33:1635-701.

<sup>36</sup> Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglycerides concentrations and ischemic heart disease: an eight-year follow up in the Copenhagen Male Study. Circulation. 1998;97:1029-36.

<sup>37</sup> Bansal S, Buring JE, Rafai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting Compared with Nonfasting Triglycerides and Risk of Cardiovascular Events in Women. JAMA. 2007;298:309-16.

<sup>38</sup> Triglycerida Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. Lancet. 2010;375:1634-9.

<sup>39</sup> Laakso M, Letho S. Epidemiology of macrovascular disease and diabetes. Diabetes Rev. 1997;5:294-315.

<sup>40</sup> Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laasko M. Type 2 Diabetes as a "Coronary Heart Disease Equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. Diabetes Care. 2005;28:2901-7.

<sup>41</sup> Adiels M, Olofsson S-O, Taskinen MR, Borén J. Overproduction of Very Low-Density Lipoproteins Is the Hallmark of Dyslipemia in Metabolic Syndrome. Arterioscler Thromb Vas Biol. 2008;28:1225-36.

<sup>42</sup> Ponce-Garcia I, Simarro-Rueda M, Carbayo-Herencia JA, Divisón-Garrote JA, Artigao-Ródenas LM, Botella-Romero F, et al. Prognostic value of obesity on both overall mortality and cardiovascular disease in the general population. PLoS One. 2015;20:10:e0127369.

<sup>43</sup> Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, Pekkanen J, Puska P. Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. 15-year follow up of middle-aged men and women in eastern Finland. Circulation. 1996;93:1372-9.

<sup>44</sup> Labounty TM, Gomez MJ, Achdnbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, et al. Body mass index and the prevalence, severity, and risk of coronary artery

disease: an international multicentre study of 13,874 patients. *Eur Heart J Cardiovas Imaging*. 2013;15:456-63.

<sup>45</sup> Coutinho T, Goel K, Correa de Sá D, Kragelund C, Kanaya AM, Park JS, et al. Central Obesity and Survival in Subjects with Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1877-86.

<sup>46</sup> Levy D, Wilson PW, Anderson KM, Castelli WP. Stratifying the patient at risk from coronary disease: new insights from the Framingham Heart Study. *Am Heart J*. 1990;119(3 Pt 2):712-7.

<sup>47</sup> Kappert K, Böhm M, Schmieder R, Schumacher H, Teo K, Yusuf S, et al. Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk: analysis of the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) and the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET). *Circulation*. 2012;126:934-41.

<sup>48</sup> Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-years risk of cardiovascular disease: the framingham heart study. *Circulation*. 2009;119:3078-84.

<sup>49</sup> Capuano V, Lamaida N, Torre S, Capuano E, Clarizia MM, Capuano R, et al. Ten year cardio-cerebro-vascular mortality and morbidity in a Southern Italy cohort: the VIP Project data. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2013;80:31-4.

<sup>50</sup> Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, Floderus B, De Faire U. Genetic susceptibility to death from coronary disease in a study of twins. *N Eng J Med*. 1994;330:1041-6.

<sup>51</sup> Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, Khera A, Berry JD. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation*. 2012;125:3092-8.

<sup>52</sup> Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH et al. Prevention Conference V. Beyond secondary prevention: identifying the high-risk

patient for primary prevention. Noninvasive tests of atherosclerotic burden. Circulation 2000; 101: e16-e22.

<sup>53</sup> Álvarez-Sala LA, Valderrama M, Gómez-Gerique JA, Agudo P, Torres FJ, Rodríguez Gorostiza FJ et al. Importancia de nuevos marcadores de riesgo cardiovascular. Clin Invest Arterioscler 2001; 13 Supl 3: 14-27.

<sup>54</sup> Carbayo JA. Nuevos marcadores de riesgo cardiovascular. ¿Pueden influir en la clasificación del riesgo cardiovascular?. Clin Invest Arterioscl. 2012;24:57-70.

<sup>55</sup> Aboyans V, Criqui MH. The Epidemiology of Peripheral Arterial Disease. In: Dieter RS, MD, RVT, Dieter Jr. RA, MD, MS, Dieter III RA, MD editors. Peripheral Arterial Disease. USA: Mc Graw Hill Medical; 2009.p.1-25.

<sup>56</sup> Reparaz L, Ligeró JM, Cervera T, García R, Millán J. Arteriopatía Periférica. En: Millán J editor. Medicina Cardiovascular. Arterioesclerosis. Tomo I. España: Masson; 2005.p.215-38.

<sup>57</sup> Ramana RK, Lewis BE, Dieter RS. Lower Extremity Peripheral Arterial Disease. In: Dieter RS, Dieter Jr, Dieter III, Editors. Peripheral Arterial Disease. USA: Mc Graw Hill; 2009. p.639-701.

<sup>58</sup> Guo X, Li J, Pang W, Zhao M, Luo Y, Sun Y, et al. Sensitivity and specificity of a Ankle-Brachial Index for detecting angiographic stenosis of peripheral arteries. Circ J 2008;72:605-10.

<sup>59</sup> Xiaoming Guo, MD; Jue Li, MD; Wenyue Pang, MD; Mingzhong Zhao, MD; Yingyi Luo, MD; YingxiaSun, MD; et al. Sensitivity and specificity of a Ankle-Brachial Index for detecting angiographic stenosis of peripheral arteries. Circ J. 2008;72:605-10.

<sup>60</sup> Norgren L, Hiatt WR, Dormandy MR, Nehler KA, Harris, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Endovasc Surg. 2007;33:S1-S70.

<sup>61</sup> Rajagopalan S, Mukkerje D, Mohler R. Manual of Vascular Diseases. PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

- <sup>62</sup> Criqui MH. Peripheral arterial disease- epidemiological aspects. *Vascular Med.* 2001;6:3-7.
- <sup>63</sup> Forés R, Alzamora M T, Baena JM, Pera G, Torán P, Ingla J. Infradiagnóstico de la arteriopatía periférica en la población española. Estudio ARTPER. *Med Clin (Barc).* 2010;135:306-9.
- <sup>64</sup> Criqui MH, Fronek A, Barret-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation.* 1985;71:510-5.
- <sup>65</sup> Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Pheripheral Arterial Disease in the Ederly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Throb Vasc Biol* 1998;18:185-92.
- <sup>66</sup> Carbayo JA, Divison JA, Escribano J, Lopez-Abril J, López de Coca E, Artigao LM, et al. Using ankle-brachial index to detect peripheral arterial disease: Prevalence and associated risk factors in a random population sample. *Nutrition, Metabolism Cardiovascular Diseases.* 2007;17:41-9.
- <sup>67</sup> Murabito JM, D'Ágostino RB, Silbershatsz H, Wilson WF. Intermittent Claudication. A Risk Profile From The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1997;96:44-9.
- <sup>68</sup> Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, Whiteman M, Dunbar J, Housley E, et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol.* 1996;25:1172-81.
- <sup>69</sup> Hooi JD, Kester DM, Stoffers HE, Overdijk MM, van Ree JW, Knotterus JA. Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. *AM J Epidemiol.* 2001;153:666-72.
- <sup>70</sup> Kuller LH, Arnold AM, Psaty BM, Robbins JA, O'Leray DH, Tracy RP, et al. 10-Year Follow up of subclinical cardiovascular disease and risk of coronary heart disease in the Cardiovascular Health Study. *Arch Inter Med.* 2006;166:71-8.

- <sup>71</sup> Zheng Z-J, Sharrett AR, Chambless LE, Rosamond WD, Nieto FJ, Sheps DS, et al. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*. 1997;131:115-25.
- <sup>72</sup> Guijarro C, Mostaza JM, Hernández-Mijares A. Lower limb arterial disease and renal artery stenosis. *Clin Investig Arterioscler*. 2013;25:218-23.
- <sup>73</sup> Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Circulation*. 1993;88:837-45.
- <sup>74</sup> Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson WF. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J*. 2002;143:961-5.
- <sup>75</sup> Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, et al. Ankle-Arm index as Predictor of Cardiovascular Disease and Mortality in the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vas Biol*. 1999;19:538-45.
- <sup>76</sup> Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Nieto K, Levy D, Wilson WF. The Ankle-Brachial Index in the elderly and risk on stroke, coronary disease, and death. The Framingham Study. *Arch Intern Med*. 2003;163:1939-42.
- <sup>77</sup> Wild SH, Byrne CD, Smith FB, Lee AJ, Fowkes FGR. Low Ankle-Brachial Pressure Index predicts increased risk of cardiovascular disease independent of the metabolic syndrome and conventional cardiovascular risk factors in the Edinburgh Artery Study. *Diabetes Care*. 2006;29:637-42.
- <sup>78</sup> Resnick HE, Lindsay RS, McGrae McDermott M, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of High and Low Ankle Brachial Index to All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality: The Strong Heart Study. *Circulation*. 2004;109:733-9.
- <sup>79</sup> Hooi JD, Kester ADM, Stoffers HEJH, Rinkens PELM, Knottnerus JA, Van Ree JW. Asymptomatic peripheral arterial occlusive disease predicted cardiovascular



morbidity and mortality in a 7-year follow-up study. *J Clin Epidemiol*. 2004;57:294-300.

<sup>80</sup> Heald CL, Fowkes FGR, Murray GD, Price JF. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. *Atherosclerosis*. 2006;189:61-9.

<sup>81</sup> Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, et al. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral arterial disease. *Circulation*. 2009;120:2053-61.

<sup>82</sup> Hanssen NMJ, Huijberts MS, Schalkwijk CG, Nijpels G, Dekker JM, Stehouwer CDA. Associations between the Ankle-Brachial Index and cardiovascular and all-cause mortality are similar in Individuals without and with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:1731–5.

<sup>83</sup> Meves SH, Diehm C, Berger K, Pittrow D, Trampisch H-J, Burghaus I, et al. Peripheral arterial disease as an independent predictor for excess stroke morbidity and mortality in primary-care patients: 5-year results of the getABI Study. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29:546-54.

<sup>84</sup> Weatherley BD, Nelson JJ, Heiss G, Chambless LE, Sharrett AR, Nieto FJ, Folsom AR, et al. The association of the Ankle-Brachial Index with the incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987-2001. *BMC Cardiovasc Disorders*. 2007;7: doi:10.1186/1471-2261-7-3

<sup>85</sup> Hussein AA, Uno K, Wolsky K, Kapadia S, Schoenhagen P, Tuzcu EM, et al. Peripheral arterial disease and progression of coronary atherosclerosis. *JACC*. 2011;57:1220-5.

<sup>86</sup> Instituto Nacional de Estadística. INEBase (sitio en internet). Censos de población y viviendas de 1991. (Citado el 17 de junio de 2015). Disponible en: [Http://www.ine.es](http://www.ine.es).

<sup>87</sup> Sanchis C, López Abril J, Artigao M. Patología circulatoria y factores de riesgo vascular en la Zona básica de salud III de Albacete. En Gómez Ruiz FT, eds.

Atención al paciente vascular en Atención Primaria. Barcelona: Centro de Documentación de Laboratorios Uriach; 1991.p.53-65.

<sup>88</sup> Guidelines committee 2003. European Society Of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. J Hypertens. 2003;21:1011-53.

<sup>89</sup> Williams RR, Hunt SC, Heiss G, Province MA, Bensen JT, Higgins M, et al. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (the Health Family Study and the NHLBI Family Heart Study). Am J Cardiol. 2001;87:129-35.

<sup>90</sup> Grupo de trabajo de angina de pecho. Clasificación y tratamiento de la angina de pecho. Rev Esp Cardiol. 1988;41:327-35.

<sup>91</sup> Proudfit WL. Grading angina pectoris: Comment on the Canadian system. Can J Cardiol. 1986;2:62-3.

<sup>92</sup> Bayés A. Imagen electrocardiográfica de necrosis. En: Bayés A. Fundamentos de electrocardiografía. Barcelona. Editorial Científico Médica; 1985:198-231

<sup>93</sup> Becker F, Robert-Ebadi H, Ricco JB, Setacci C, Cao P, de Donato G, et al. Chapter I: Definitions, epidemiology, clinical presentation and prognosis. Eur J Vas Endovasc Surg. 2011;42:4-12.

<sup>94</sup> National Institute of Neurological Disorders and Stroke Ad Hoc Committee. Classification of Cerebrovascular Diseases III. Stroke.1990;21:637-76.

<sup>95</sup> Ministerio de Sanidad y Consumo. Consenso para el control de la hipertensión en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1990. 64p.

<sup>96</sup> Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Med Clin (Barc). 2000;115:587-97

- <sup>97</sup> Choon KP, Gocke JE, Bowes JE, Bowes S, Dieter RS. Noninvasive Arterial Imaging. In: Dieter RS, Dieter RA Jr, Dieter RS III, editors. Pheripheral Arterial Disease. China: McGraw-Hill; 2009:269-306.
- <sup>98</sup> World Medical Association. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. [sitio en Internet]. [Citado el 8 de junio de 2015]. Disponible en: <http://www.wma.net>
- <sup>99</sup> Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index. A Scientific Statement From de American Heart Association. Circulation. 2012;126:2890-909.
- <sup>100</sup> Li X, Luo Y, Xu Y, Li J y HuD. Relationship of ankle-brachial index with all-cause mortality and cardiovascular mortality after a 3-years follow-up: the China ankle-brachial index cohort study. J Hum Hypertens. 2010;24:111-6.
- <sup>101</sup> Domenech JM. Analisis multivariante: Modelos de regresion. UD 11: Analisis de supervivencia. Barcelona: Signo; 2002.
- <sup>102</sup> Llorca J, Delgado M. Control de errores en la investigación. UD 9. En: Delgado M, Llorca J, eds. Metodología de la investigación sanitaria. Barcelona: Signo; 2003.
- <sup>103</sup> Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, et al. Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE. Rev Esp Cardiol. 2008;61:1030-40.
- <sup>104</sup> Ortiz H, Vaamonde RJ, Zorrilla B, Arrieta F, Casado M, Medrano MJ. Prevalencia, grado de control y tratamiento de de la hipertensión arterial en la población de 30 a 74 años de la Comunidad de Madrid. Estudio PREDIMERC. Rev Esp Salud Pública. 2011;85:329-38.
- <sup>105</sup> Sánchez MA, Roman J, Calvo E, Gomez T, Fernandez A, Sainz JC, et al. Prevalencia de los factores de riesgo vascular en la población laboral española. Rev Esp Cardiol. 2006;59:421-30.

- <sup>106</sup> Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:657-70.
- <sup>107</sup> Mostaza JM, Vicente I, Cairols M, Castillo J, González-Juanatey JR, Pomar JL et al. Índice tobillo-brazo y riesgo vascular. *Med Clin (Barc).* 2003;121:68-73.
- <sup>108</sup> Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:197-208..
- <sup>109</sup> Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet.* 2013;382:1329-40.
- <sup>110</sup> Lamina C, Meisinger C, Heid IM, Löwel H, Rantner B, Koenig W, et al. Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13 years of follow-up. *Eur Heart J.* 2006;27:2580-7.
- <sup>111</sup> Collins TC, Suarez-Almazor M, Bush RL, Petersen NJ. Gender and peripheral arterial disease. *J Am Board Fam Med.* 2006;19:132-40.
- <sup>112</sup> Hiramoto JS, Katz R, IX JH, Wasse C, Redondi N, Windham BG, et al. Sex differences in the prevalence and clinical outcomes of subclinical peripheral artery disease in the health, aging, and body composition (Health ABC) study. *Vascular.* 2014;22:142-8.
- <sup>113</sup> Eraso LH, Fukaya E, Mohler III ER, Xie D, Sha D y Berger JS. Pheripheral arterial disease, prevalence and cumulative risk factor profile analysis. *Eur J prev Cardiol.* 2014;21:704-11.
- <sup>114</sup> Lahoz C, Garcia-Fernandez T, Barrionuevo M, Vicente I, Gonzalez-Alegre T, Mostaza JM. Differences in the ankle-brachial index in general population after 4 years of follow-up. *Vasa.* 2013;42:112-9.
- <sup>115</sup> Manzano L, Mostaza JM, Suarez C, Cairols M, Redondo M, Valdivieso P, et al. Modificación de la estratificación del riesgo vascular tras la determinación del

índice tobillo-brazo en pacientes sin enfermedad arterial conocida. Estudio MERITO. Med Clin (Barc). 2007;128:241-6.

<sup>116</sup> Mancera J, Paniagua F, Martos I, Baca O, Ruiz S, Gonzalez P, et al. Enfermedad arterial periférica oculta en población diabética seguida en atención primaria. Clin Invesr Arterioscl. 2010;22:154-61.

<sup>117</sup> Vicente I, Lahoz C, Taboada M, Garcia A, San Marin MA, Terol I, et al. Prevalencia de un índice tobillo-brazo patológico según el riesgo cardiovascular calculado mediante la función de Framingham. Med Clin (Barc). 2005;124:641-4.

<sup>118</sup> Mostaza JM, Manzano L, Suarez A, Cairols M, Ferreira EM, Rovira E, et al. Prevalencia de enfermedad arterial periférica asintomática, estimada mediante el índice tobillo-brazo, en pacientes con enfermedad vascular. Estudio MERITO II. Med Clin (Barc). 2008;131:561-5.

<sup>119</sup> Wattanakit K, Folsom AR, Selvin E, Weatherley BD, Pankow JS, Brancati FL, et al. Risk factors for peripheral arterial disease incidence in persons with diabetes: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Atherosclerosis. 2005;180:389-97.

<sup>120</sup> Ankle Brachial index Collaboration. Ankle Brachial Index Combined with Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality: A Meta-analysis. JAMA. 2008; 300:197-208.

<sup>121</sup> Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, et al. The Ankle-Brachial Index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). JACC. 2010;56:1506-12.

<sup>122</sup> Salameh MJ, Rundek T, Boden-Albala B, Jin Z, Ratchford EV, Di Tullio MR, et al. Self-Reported peripheral arterial disease predicts future vascular events in a community-based cohort. J Gen intern Med. 2008;23:1423-8.

<sup>123</sup> Diehm C, Lange S, Darius H, Pittrow D, Von Stritzky B, Tepohl G, et al. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. Eur Heart J. 2006;27:1743-9.

- <sup>124</sup> Lee AJ, Price JF, Russell MJ, Smith FB, van Wijk MCW y Fowkes FGR. improved prediction of fatal myocardial infarction using the Ankle Brachial Index in addition to conventional risk factors: The Edinburgh Artery Study. *Circulation*. 2004;110:3075-80.
- <sup>125</sup> Merino J, Planas A, De Moner A, Gasol A, Contreras C, Marrugat J, et al. The association of peripheral occlusive disease with major coronary events in a mediterranean population with low coronary heart disease Incidence. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;36:71-6.
- <sup>126</sup> Espinosa-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, Lackner K, Savvidis S, Messow MM, et al. Different calculations of Ankle-Brachial Index and their impact on cardiovascular risk prediction. *Circulation*. 2008;118:961-7.
- <sup>127</sup> Suominen V, Uurto I, Saarinen J, Venermo M, Salenius J. PAD as a risk factor for mortality among patients with elevated ABI—a clinical study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;39:316-22.
- <sup>128</sup> Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the Ankle-Brachial Index to predict future cardiovascular outcomes: A Systematic Review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1463-9.
- <sup>129</sup> Alzamora MT, Forés R, Pera G, Torán P, Heras A, Sorribes M, et al. Ankle-brachial index and the incidence of cardiovascular events in the mediterranean low cardiovascular risk population ARTPER cohort. *BMC Cardiovasc Disorders*. 2013;13:119-26.
- <sup>130</sup> Lahoz C, Barrionuevo M, Garcia-Fernández T, Vicente I, Garcia-Iglesias MF y Mostaza JM. Morbimortalidad cardiovascular asociada al índice tobillo-brazo en población general. *Rev Clin Esp*. 2014;214:1-7.
- <sup>131</sup> Mostaza JM, Lahoz C. Who should have the ankle-arm index measured? *Med Clin (Barc)*. 2010;135:312-3.
- <sup>132</sup> Ferket BS, Spronk S, Colkesen EB, Hunink MGM. Systematic review of Guidelines on Peripheral Artery Disease Screening. *Am J Med*. 2012;125:198-208.

- <sup>133</sup> Mostaza JM, Puras E, Blasco M, Lahoz C, Samaniego ML. Utilización de tratamientos cardiovasculares preventivos y consecución de objetivos terapéuticos en pacientes con enfermedad arterial periférica. Rev Esp Cardiol. 2012;65:713–8.